

DAS PRIMÄRE LEBERZELLCARCINOM

Ali Ibrahim Shehadeh Sharaya

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554601_0077

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. Herbert Schwiegl

DAS PRIMÄRE LEBERZELLCARCINOM

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt

von

Ali Ibrahim Shehadeh Sharaya

aus

Der-Muhaisen

München 1973



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter: Prof. Dr. J. Eisenburg
Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Schwiegk
Dekan: Prof. Dr. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 3.7.1973

Herrn Prof. Dr. med. J. Eisenburg danke ich
für die freundliche Überlassung des Themas,
- besonders herzlich aber für seine unermüd-
liche Hilfe.

I n h a l t

	Seite
A) Literaturstudium	
1. Einleitung	2
2. Statistische Fragestellung	3
3. Häufigkeit der Lebercirrhose und des primären Leberzellcarcinoms	5
4. Altersverteilung	11
5. Geschlechtsverteilung	14
6. Lebercirrhose und primäres Leberzell- carcinom	16
7. Ätiologie des Leberzellcarcinoms	18
8. Erzeugung von primärem Leberzellcarci- nom im Tierexperiment	26
9. Morphologie des primären Leberzellcar- cinoms	29
B) Eigene Untersuchungen	
(Kranken- und Sektionsgut)	34
Diskussion der Ergebnisse	81
Literaturverzeichnis	

A) L I T E R A T U R S T U D I U M
=====

1. E i n l e i t u n g

Die in vielen Ländern beobachtete Häufigkeitszunahme von Erkrankungen der Leber, besonders der Hepatitis sowie deren Folgeerkrankung, der Lebercirrhose erklärt das Interesse, das diesen Krankheiten in den letzten 15 Jahren von Klinikern, Pathologen und experimentellen Forschern in hohem Maße entgegengebracht wurde.

In diesem Zusammenhang gewinnt auch die Frage nach dem immer häufiger beobachteten primären Leberzellcarcinom, dessen Ursachen, dessen diagnostischer Problematik und therapeutischer Beeinflußbarkeit zunehmende Beachtung.

2. Problematik statistischer Fragestellung:

Statistische Untersuchungen zur Häufigkeit des primären Leberzellcarcinoms sind von großen Schwierigkeiten belastet. Dies hat seine Ursache z.T. in der Seltenheit dieser bösartigen Neubildung und z.T. in den erheblichen diagnostischen Schwierigkeiten zu Lebzeiten. Im allgemeinen basieren die statistischen Daten überwiegend auf Sektionsergebnissen, da die klinischen Diagnosen oft ungenau sind. So war nach KÖHN nur bei 16% der bei der Sektion festgestellten primären Leberzellcarcinome eine richtige klinische Diagnose gestellt worden. In allen anderen Fällen wurde klinisch entweder nur der Verdacht ausgesprochen oder es handelte sich um ein Gallengangscarcinom. Zusammengefaßt waren nach KÖHN 55 % der klinischen Diagnosen ungenau.

In der Krebsforschung ergeben Sektions- und Todesursachenstatistik oft kein übereinstimmendes Ergebnis. Viele Autoren führen an, daß es nicht zulässig sei, vom Sektionsgut aus allgemeinverbindliche Schlüsse zu ziehen, da es sich immer um ein besonderes Auslesematerial handle (BUDAY, FISCHER). PRINZING fand in kleinen Universitätsstädten eine Erhöhung der Sterblichkeit bei Ortsfremden um das zwei- bis Dreifache; BILZ fand in Jena bei Ortsfremden über 14 % mehr Carcinomerkrankungen als bei Einheimischen (ROSENFELD in Wien 11,5 %), allerdings ohne Berücksichtigung von Geschlecht und Alter. Außerdem sei zu berücksichtigen, daß sich der statistische Querschnitt, der aus den Sektionen abgeleitet wird, nicht immer mit der wirklichen Erkrankungszahl in der Bevölkerung deckt. Unter 100 Todesfällen werden nur zwischen 4 und 40 durch Obduktion aufgeklärt (LUBARSCH 4,3 % 1924, FISCHER 43,6 % 1939).

Das primäre Leberzellcarcinom gilt als seltene Erkrankung und Todesursache, auch als seltene Krebsform überhaupt. Unter 1000 Obduktionsfällen finden sich in der Statistik europäischer Länder zwei oder drei primäre Leberzellcarcinome. Diese niedrigen Zahlen bringen bei der Aufstellung einer Statistik über die prozentuale Häufigkeit leicht Schwankungen in der einen oder anderen Richtung mit sich. Bei der Auswertung einer Statistik spricht man von relativer und absoluter Frequenz. Unter der absoluten Häufigkeit versteht man die Zahl der Leberzellcarcinome in prozentuale Beziehung gesetzt zu der Zahl aller durchgeführten Sektionen; unter der relativen Häufigkeit versteht man das prozentuale Vorkommen des Leberkrebses in Beziehung zur Gesamtzahl aller bei Obduktion gefundenen Carcinome. Beim Vergleich verschiedener Statistiken miteinander sei es unerlässlich, einige wesentliche Faktoren zu berücksichtigen, wie z.B. Rasse, geographische Lage, Eßgewohnheiten, Ernährung u.a.

3. Häufigkeit der Lebercirrhose und des primären Leberzellcarcinoms

Die Feststellung, daß das primäre Leberzellcarcinom in der überwiegenden Zahl der Beobachtungen mit einer Lebercirrhose kombiniert auftritt, wirft Fragen auf, die nicht nur für die Entstehung des primären Leberzellcarcinoms selbst von Bedeutung sind, sondern darüber hinaus Bedeutung für die gesamte Geschwulstpathologie gewinnen. Zahlreiche pathologisch-anatomische Studien ergaben, daß das primäre Leberzellcarcinom zwar keine häufige Geschwulstform darstellt, jedoch nicht derart selten vorkommt, daß die in vielen großen klinischen Geschwulststatistiken fehlende Berücksichtigung berechtigt wäre (BÜNGELER, EDER).

Die ersten Berichte über das Vorkommen des primären Leberzellcarcinoms beim Menschen reichen in den Anfang des vorigen Jahrhunderts zurück. Die in den folgenden Jahrzehnten veröffentlichten Beobachtungen sind gekennzeichnet durch die diagnostische Unsicherheit in der Unterscheidung zwischen primärem und metastatischem Leberkrebs, oder aber in der Unterscheidung zwischen primärem Leberzellcarcinom und Carcinomen des Gallengangesystems.

Während bis Anfang dieses Jahrhunderts lediglich 163 gesicherte primäre Leberzellcarcinome beschrieben wurden, folgten mit zunehmender Kenntnis des Krankheitsbildes zahlreiche weitere gesicherte Beobachtungen, so daß Anfang 1930 etwa 600 Fälle bekannt geworden waren und die Zahl sich bis 1939 auf 1125 Fälle in der Weltliteratur erhöht hat (BÜNGELER).

Es ist deshalb verständlich, daß ältere statistische Untersuchungen über die Häufigkeit des primären Leberzellcarcinoms mit erheblichen Fehlerquellen belastet waren und erst die neueren Statistiken ein annähernd zuverlässiges Bild von der Häufigkeit und Verteilung dieser Geschwulste beim Menschen geben.

Die statistischen Daten zeigen für Europa und USA vor 1930 die gleichen Werte (KÖHN): absolute Häufigkeit 0,12 % und relative 1,2 %. Die Literatur nach 1930 zeigt deutliche Häufigkeitsunterschiede zwischen unterschiedlichen geographischen Regionen.

Statistische Untersuchungen aus der Zeit nach 1930 zeigen eine Vermehrung des primären Leberzellcarcinoms, sowohl für Europa als auch für Amerika. In den USA stiegen absolute und relative Zahlen erheblich an, in Europa blieb die relative Häufigkeit dieselbe. Das entspricht der relativen Zunahme der Krebse im allgemeinen. Nach STEINER, der sich auf langjährige amerikanische Statistiken stützt, bekommt jeder 500. ein Leberzellcarcinom, das entspräche mit 0,2 % ungefähr den neueren europäischen Statistiken.

Tabelle I

Land	Autor	% abs. Häufigkeit	% rel. Häufigkeit
Europa	BERMAN	0,14	1,2
Europa neuere Lit.	KÖHN	0,22-0,23	1,2
Anglo-Amerika	KÖHN	0,33	2,5
USA	BERMAN	0,27	2,5

Wesentlich ist dabei die Tatsache, daß die in den USA lebende bzw. eingewanderte und in den Statistiken berücksichtigte farbige Bevölkerung häufiger betroffen wird als die weiße.

Tabelle II

Nr.	Zeitraum	Autor	Sek- tionen	pri. Leberz.	%abs.	Carci- nome	%rel.
1.	1921-22	LUBARSCH	97819	117	0,12	9829	1,2
2.	vor 1930	HERXHEIMER	7370	6	0,08	607	0,98
3.	1893-1927	JUNGHANS	31777	39	0,12	4186	0,93
		Summe	136966	162	0,11	14622	1,1

Nr. 1 enthält die Zahlen des Deutschen Komitees für Krebsforschung, bei Nr. 3 sind nur die Sektionen von über 20 Jahre alten Patienten berücksichtigt.

Tabelle III zeigt zum Vergleich einiger neuer deutscher und schweizer Arbeiten mit Angabe der absoluten und relativen Häufigkeit des primären Leberzellcarcinoms (nach 1930).

Tabelle III

Nr.	Zeitraum	Autor	Sek- tionen	pri. Leberz.	%abs.	Carci- nome	%rel.
1.	1938-45	GREINACHER- 1949 <u>Basel</u>	9419	28	0,29	-	-
2.	1930-51	HÄNSEL-1951 <u>Leipzig</u>	25441	69	0,27	-	-
3.	1935-46	MARTENS- 1949 <u>Hamburg</u>	18935	46	0,20	-	-
4.	1946-51	FISCHER-1952 <u>Jena</u>	4560	11	0,22	-	-
5.	1950-51	WAGNER, L.- 1953 <u>Schleswig-H.</u>	-	11	-	1161	0,9
6.	1930-35	FINDHAMMER- 1938 <u>München</u>	796	8	1,0	183	4,3
7.	1927-41	WALTHER, H.- 1948 <u>Zürich</u>	20660	53	0,26	3263	1,6
8.	1937-52	MEYER, O.- 1954 <u>Basel</u>	20295	89	0,43	1756	2,2
9.	1931-54	WERNER, W.- - <u>Leipzig</u>	19431	71	0,36	4020	1,7
10.	1930-53	KÖHN, K.- <u>Berlin</u>	35745	80	0,22	5243	1,53
11.	1931-55	HOLSTEN, D.- 1957 <u>Berlin</u>	32483	109	0,33	6613	1,6
12.	1953-58	BODECHTEL, E. - 1959 <u>München</u>	5476	17	0,34	1216	1,64

Die Autoren 6 - 12 geben ein gutes Ausgangsmaterial für eine Bearbeitung des Zeitraumes nach 1930. Die drei Jahre vor 1930 der WALTER'schen Zahlen dürfen vernachlässigt werden, da die absoluten und relativen Prozentzahlen von WALTER mit zu den kleinsten gehören. Bei FINDHAMMER haben wir die Jahre 1926-1929 abziehen können.

Die Zusammenfassung der Autoren 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ergibt folgende Werte:

<u>Sektionen</u>	<u>pri.</u> <u>Leberzellc.</u>	<u>%abs.</u> <u>Häufigk.</u>	<u>Carcinome</u>	<u>%rel.</u> <u>Häufigk.</u>
134886	427	0,32	22294	1,9

Wie oben erwähnt, zeigen die europäischen Statistiken eine absolute Häufigkeit von 0,23 % und eine relative von 1,2 %, die amerikanischen entsprechend 0,33 % und 2,5%. Bei einem Vergleich mit anderen Ländern fallen die grundsätzlich verschiedenen Werte in Asien und Afrika auf.

Die geographische Verbreitung des primären Leberzellcarcinoms nach BERMAN, 1951:

Tabelle IV

Land	Autopsien	Häufigkeit (%) des pri. Leberz.	Carcinome	%pri. Leberz.
Europa	248 053	0,14	24 537	1,2
USA	108 632	0,27	5 602	2,5
Afrika (Bantu)	8 068	1,1	2 796	50,9
Orient	76 196	0,76	4 364	13,9
China	23 764	0,90	456	33,0
Philippinen	13 876	0,44	275	22,2
Indien	14 768	0,32	222	17,5
Japan	15 565	0,97	3 149	7,5
Indonesien	8 253	1,31	262	41,6

Trotz dieses unterschiedlichen Befalls einzelner Völker bzw. Rassen herrscht die Meinung vor, daß es sich bei dem sehr verschieden starken Befall und der scheinbaren Häufung des primären Leberzellcarcinoms in Asien und Afrika nicht um eine rassisch-genetisch bedingte Ursache handelt. Man muß vielmehr von einer geographischen Abhängigkeit sprechen. An lokalen Faktoren, die die Krebsentstehung zu fördern scheinen, kommen in erster Linie Faktoren der Ernährung, des Klimas und der Hygiene in Betracht (FINDLAY). Umweltfaktoren sind hierfür eher verantwortlich zu machen als genetische Ursachen; denn die Frequenz ist bei amerikanischen Negern bei weitem nicht so hoch (SHERLOCK).

4. Altersverteilung

Zahlreiche Erkrankungen treten in einem bestimmten Lebensalter häufiger auf, so auch das primäre Leberzellcarcinom, das jedoch in jedem Lebensalter beschrieben worden ist. Teilt man das Sektionsmaterial in Altersgruppen zu 10 Jahren ein, wie es aus den folgenden Tabellen ersichtlich ist, so ergeben sich für das primäre Leberzellcarcinom folgende Zahlen:

Tabelle V (KÖHN, 85 Fälle)

1 Fall	=	1,2 %	bis 10 Jahre				
1 Fall	=	1,2 %	bis 30 Jahre				
3 Fälle	=	3,5 %	zwischen 31 und 40 Jahren				
2 "	=	2,3 %	"	41	"	50	"
22 "	=	25,9 %	"	51	"	60	"
38 "	=	44,7 %	"	61	"	70	"
14 "	=	16,4 %	"	71	"	80	"
5 "	=	6,0 %	mehr als 80 Jahre				

Tabelle VI (BERMAN, 443 Fälle)

5,0 %	zwischen 11 und 20 Jahren				
47,4 %	"	21	"	30	"
34,0 %	"	31	"	40	"
10,0 %	"	41	"	50	"
2,5 %	"	51	"	60	"
0,2 %	"	61	"	70	"

Tabelle VII (ZEITELHOFER, 166 Fälle)

5 Fälle bis 40 Jahre					
17 Fälle zwischen 41 und 50 Jahren					
59	"	"	51	"	60
65	"	"	61	"	70
20	"	"	71	"	80

Tabelle VIII (FISCHER, W. 18 Fälle)

kein Fall unter 40 Jahren					
4 Fälle zwischen 40 und 50 Jahren					
6	"	"	51	"	60
8	"	"	61	"	70

Aus diesen statistischen Untersuchungen geht hervor, daß es sich bei dem primären Leberzellcarcinom um eine Erkrankung des höheren Alters handelt. Es tritt hauptsächlich zwischen dem 50. und dem 70. Lebensjahr auf. Nur BERMAN verzeichnet bei seinen Fällen ein wesentlich niedrigeres Durchschnittsalter. Jedoch handelt es sich hierbei um eine bestimmte rassische Gruppe (Bantu-Neger). Auch ROULET kommt in seiner Statistik aus Dakar zu einem wesentlich höheren Prozentsatz junger Leute.

Während im westeuropäischen Raum weit über die Hälfte aller Patienten älter als 60 Jahre waren und eine Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr zu den Seltenheiten gehört, erreichen die an primärem Leberzellcarcinom erkrankten und gestorbenen Neger in über 80 % nur ein Lebensalter von 20 bis 40 Jahren. Abzugrenzen hiervon (und wahrscheinlich pathogenetisch ganz anders zu er-

klären) sind die sehr selten vorkommenden primären Leberzellcarcinome des frühesten Kindesalters (etwa 100 Fälle bis 1951). (BÜNGELER)

Primäre Leberzellcarcinome bei Kindern wurden in dem Zeitraum von 1951 - 1955 nicht mitgeteilt (LUNZENAUER 1955).

5. Geschlechtsverteilung

K. BAUER glaubt, daß das häufigere Befallensein des männlichen Geschlechts, d.h. das stark unterschiedliche Geschlechtsverhältnis derart häufiger Krebsarten in Organen mit völlig gleicher Funktion bei Mann und Frau unmöglich etwas mit dem Geschlecht als solchem zu tun haben könne. Nach GRER 1940, ANEDRVONT 1950, und CANTRAROW 1956, (nach BERMAN zitiert), scheinen Sexualhormone im Tierversuch das Tumorwachstum zu beeinflussen. Androgene stimulieren die Carcinogenese, während Östrogene sie zu hemmen scheinen. Bei spontan entstandenen Tumoren der Mäuseleber und bei mit carcinogenen Substanzen hervorgerufenen Tumoren in der Rattenleber war das Vorkommen bei männlichen Tieren wesentlich höher, wohingegen durch Kastration dieser Tiere die Erkrankungszahl annähernd so tief gesenkt werden konnte als dies bei weiblichen Tieren der Fall war. Andere Autoren dagegen (GLÜCK) fanden eine fördernde Wirkung der Carcinomentstehung in der Leber nach Behandlung mit Acetaminfluoren bei gleichzeitiger Östrogenzufuhr.

BIELSCHOWSKY hat darauf hingewiesen, daß Kastration männlicher Ratten die Neigung zur Krebsentstehung förderte, ähnlich der Anwendung von Testosteron bei kastrierten Ratten beiderlei Geschlechts und der Anwendung von Progesteron bei männlichen kastrierten Ratten.

Wenn, dem Rahmen der Arbeit entsprechend, die Gallengangscarcinome, sowohl die intra- wie die extrahepatischen nicht berücksichtigt werden, so ergibt sich, daß ein hoher Prozentsatz der Lebercarcinome auf das männliche Geschlecht entfällt (KÖHN).

Tabelle IX

Autor	Jahr	Männer %	Frauen %
EGGEL	1901	63,3	36
HERXHEIMER	1930	70	30
ROULET	1931	78	22
W. FISCHER	1952	64	36
MEYER (Basel)	1954	82,2	17,8
E. BODECHTEL	1959	68	32
KÖHN	1955	60	40
ZEITELHOFFER	-	79	21

Tabelle IX zeigt deutlich das häufigere Befallensein des männlichen Geschlechts vom primären Leberzellcarcinom.

6. Lebercirrhose und primäres Leberzellcarcinom

Das gleichzeitige, gemeinsame Vorkommen von Lebercirrhose und primärem Lebercarcinom ist derart eklatant, daß man nicht mehr von bloßer Zufälligkeit sprechen kann.

In einer Untersuchungsserie von 1073 primären Lebercarcinomen waren 658 mit Cirrhose vergesellschaftet (61,3 %). Über den Entstehungsmechanismus ist nichts bekannt (SHERLOCK).

60 - 80 % aller primären Leberkrebs entstehen auf dem Boden einer Lebercirrhose. Dieses Zusammentreffen von Krebs und Cirrhose ist so auffällig, daß "Ursächliche Zusammenhänge zwischen Cirrhose und Leberkrebs als feststehend betrachtet werden können" (ZEITELHOFER, 1951),

Im allgemeinen zeigen die europäischen Statistiken eine Häufigkeit der Cirrhose von 1 - 4%. W. FISCHER, P. MEYER findet in Basel 2,8 %, HALL 3,95 %, während W. FISCHER aus Afrika und Ostasien wesentlich höhere Werte berichtet: 6 - 20 %.

Die Lebercirrhose wird in der BRD in zunehmender Häufigkeit beobachtet: im Jahre 1956 starben 13,7 von 100 000 und im Jahre 1968 23 von 100 000. Männer erkranken doppelt so häufig wie Frauen. Diese Zunahme der Cirrhosehäufigkeit hängt wahrscheinlich mit der Zunahme des Alkoholverbrauchs pro Kopf der Bevölkerung und der Häufigkeit der Virushepatitis zusammen. Wieweit andere Faktoren (Arzneimittelverbrauch, Ernährungsfaktoren) mitwirken, ist nicht bekannt (SCHÖLMERICH).

Insgesamt erkrankten 3,5 bis 10 % (FISCHER) der Cirrhotiker im späteren Stadium ihres Cirrhoseleidens an einem Leberzellcarcinom. ZEITELHOFER gibt auf die Ge-

samtzahl der Cirrhosen eine Carcinomhäufigkeit von 11,9 %, MEYER von 15,47 %, LANGER und HONUS 5,7 %, KÖHN in 7 %, LUNZENAUER in 8,6 % und McNAMARA und Mitarbeiter in 11,7 % an.

7. Ätiologie des primären Leberzellcarcinoms

Zahlreiche Substanzen (sog. Cancerogene) können im Tierversuch primäre Leberzellcarcinome hervorrufen. Ob endogen entstandene Cancerogene bei der Entstehung des primären Leberzellcarcinoms beim Menschen eine Rolle spielen, ist unbekannt. Mit der Feststellung der Bedeutung der Lebercirrhose für die Entstehung eines Leberkrebses muß naturgemäß die Frage der Ätiologie dieses Krebses mit cirrhogenen Noxen in Verbindung gebracht werden. Damit stehen verschiedene, die Lebercirrhose auslösende Faktoren, wie Alkohol, Arsen, Mangelernährung und Virushepatitis, zur Diskussion. Für die, ohne vorhergehende Cirrhose sich entwickelnden Leberkrebses, dürfen die bekannten cancerogenen Substanzen von Bedeutung sein. In diesem Zusammenhang wird die cancerogene Bedeutung des Buttergelbs und anderen Farbstoffen und Gifte diskutiert (HIGGINSON, ZEITELHOFFER).

Eine besondere Bedeutung kommt der chronischen Thorotrasteinwirkung zu. Von MATHES wurden zwei derartige Fälle ohne typische begleitende Cirrhose beschrieben. (SCHÖLMERICH)

Für das Auftreten eines Carcinoms auf dem Boden einer Lebercirrhose geben die verschiedenen Autoren folgende Prozentsätze an:

Tabelle I

<u>Autor</u>	<u>Land</u>	<u>in %</u>
W. FISCHER	Europa	66
MEYER	Basel	67,4
ZEITELHOFER	Wien	47
HALL	England	62,6
CAMERON	Amerika	85
BERMAN	Asien u. Afrika	90-100
BERGERET	"	"
FINDLAY	"	"
ROULET	"	"

Von ebenso großem Interesse sind die Untersuchungen darüber, wie häufig auf dem Boden aller beobachteten Lebercirrhosen ein primäres Leberzellcarcinom vorkommt. Nach amerikanischen Untersuchungen entsteht bei 3 - 7 % (z.T. bis 12 %) aller Cirrhosen ein primäres Leberzellcarcinom; die europäischen Autoren liegen etwa in der gleichen Größenordnung, womit sich die eigenen Erfahrungen aus dem Kieler und Münchner Obduktionsgut decken. Die niedrigsten Werte liegen hier etwa um 3 %, die höchsten um 15 %. (BÜNGELER) Nach Beobachtungen aus Französisch-Westafrika zeigen 43 % aller Cirrhosen ein primäres Leberzellcarcinom; bei Bantunegern aus Südafrika wird die Carcinombildung in 32 % aller Cirrhosen beobachtet; in Uganda liegen die Werte um 17 %, in China um 12 % und in Java zwischen 20 und 25 %. (BÜNGELER)

Den größeren Prozentsatz an Carcinomen findet man bei der atrophischen Cirrhose, die aber gleichzeitig die häufigste Cirrhoseform überhaupt darstellt. Relativ betrachtet ist es dagegen die Pigmentcirrhose, die am häufigsten zu einer malignen Entartung führt. Dieser

Prozentsatz schwankt zwischen 10 und 20 % (P.A. HERBUT und H. TAMAKY). Die verschiedenen Autoren sind sich darüber einig, daß das primäre Leberzellcarcinom auf jeder Cirrhoseart entstehen kann.

Die genaue histologische Untersuchung der cirrhotischen Leber zeigt verschiedene Bilder, die als Folge regenerativer Prozesse aufgefaßt werden können. Manchmal zeigen die Regenerate adenomartige Form, was sogar diagnostische Schwierigkeiten bereiten kann, ob es sich um eine maligne Entartung handelt oder nicht. 1956 berichtete KÖHN über die sogenannten Mikrocarcinome in cirrhotischen Lebern, die bei Serienschritten zu finden sind. Er charakterisiert sie als Frühcarcinome. Die als Mikrocarcinome bezeichneten Zellwucherungen zeigen histologisch eine dem malignen Tumor vergleichbare Polymorphie, lassen aber ein infiltratives Wachstum oder Metastasen nicht erkennen, womit die Kriterien eines malignen Geschwulst nicht erfüllt sind. In 13 % (außer den 7 % wirklich voll entwickelten primären Leberzellcarcinomen) fand KÖHN Mikrocarcinome verschiedenen Aufbaus: hepatozellulär, cholangiozellulär, klein-groteskzellig, hypernephroid, die z.T. stecknadel- und haselnußgroß waren. Das Mikrocarcinom entwickelt sich (nach KARDZIEW, GALLUS 1956) in 2 - 6 Monaten, der daraus entstandene Krebs zerstört die cirrhotische Leber besonders schnell und führt bald zum tödlichen Leberversagen. Nach MILS 1931, STEWART 1931, WILIS 1941, DRAKE 1951 kommt es zwischen 17 und 43 % besonders bei der Pigmentcirrhose zur Entwicklung eines Mikrocarcinoms, nach HIGGINSON 1955 jedoch bei allen Cirrhosen gleich häufig.

In der cirrhotischen Leber mit einem primären Leberzellcarcinom finden sich zur gleichen Zeit die Über-

gangsformen von noch gutartigem Gewebe in bösartige Neubildung in verschiedenen Bezirken. Beim Tier können diese Übergangsformen progressiv hervorgebracht werden, wenn die Noxe lange genug einwirkt. (HAMPERL 1932, BERMAN 1951). Daraus läßt sich der Schluß ziehen, daß ein Zusammenhang zwischen Cirrhose und Leberzellcarcinom besteht. Zur mutmaßlichen Aetiologie der Lebercirrhose und damit auch des primären Leberzellcarcinoms, liegen zahlreiche Untersuchungen vor.

Einer, unter vielen anderen z.T. noch ungeklärten Faktoren, ist die Mangeler ernährung (BERMAN und ROULET). Beschäftigt man sich mit der Ernährungsweise der Völker, bei denen besonders häufig primäre Leberzellcarcinome und Cirrhosen beobachtet wurden, so stellt man regelmäßig eine Mangel- und Fehlernährung fest. Diese besteht meist aus Früchten und Getreide. So essen z.B. Japaner und andere asiatische Völker vorwiegend Mais, Kartoffeln, Yam und Cassava (die beiden letztere sind Breie aus Wurzeln, die in Zeiten, in denen auf den Feldern nichts wächst, die Hauptnahrung darstellen). Diese Kost erhält nur in den seltensten Fällen zusätzlich Fleisch oder Milch, denn die Tiere sind als Arbeitskräfte zu wertvoll.

Die Asiaten essen vorwiegend Reis, die Neger ernähren sich in weiten Gebieten nur von Hirse und saurer Milch. Es fehlen also bei dieser Ernährung hauptsächlich Proteine und Vitamine (B-Complex). Eine solche Mangeler nährung kann für schwere degenerative Veränderungen in der Leber verantwortlich gemacht werden, die z.T. über Verfettung zur Cirrhose führen und die so die Carcinomentstehung begünstigen. Welchen Einfluß eine eiweißarme Diät auf das primäre Leberzellcarcinom hat, konnte im Tierexperiment gezeigt werden.

Interessant sind in diesem Zusammenhang die Arbeiten von HIGGINSON, der gezeigt hat, daß das primäre Leberzellcarcinom bei dem Fehlernährungssyndrom fast nur in den Fällen auftritt, bei denen als Folge der Leberschädigung ein schwerer Leberumbau im Sinne einer knöchernen Cirrhose eintrat, dagegen nicht bei den im Anfangsstadium einsetzenden periportal-fibrosen. Die Annahme einer besonderen rassischen Disposition zum primären Leberzellcarcinom ist durch diese Untersuchung weitgehend entkräftigt worden, insbesondere auch durch die Beobachtung, daß die in die USA eingewanderten Chinesen und Neger ihre alten Ernährungsgewohnheiten beibehalten und damit der besondere Befall dieser Bevölkerungsgruppe in den USA an Lebercirrhose und primärem Leberzellcarcinom erklärt ist.

Eine besondere Rolle fällt aber auch der Hepatitis zu, die nach dem II. Weltkrieg, in dem zahlreiche Epidemien aufgetreten waren, in manchen Fällen sogar biopisch in ihrer Entwicklung zur Cirrhose verfolgt werden konnte. BERGERET und ROULET beschrieben bei den Eingeborenen Südafrikas eine akut verlaufende Krankheit, die wie eine akute gelbe Leberatrophy verläuft. Diese bietet dasselbe Bild wie die in Europa auftretende Virushepatitis. Bei einigen subchronischen Fällen kommt es im Anschluß zu einer Lebercirrhose und diese führt gehäuft zu primären Leberzellcarcinomen. SHELDON und JAMES beschrieben bei 45 Fällen von Hepatitis 2 primäre Leberzellcarcinome. AMANO berichtet aus Japan, daß es posthepatisch zur Fibrose der Leber und im Anschluß daran zur Cirrhose und zum Carcinom kam. Diese Beobachtung konnte er auch bei Kindern wahrnehmen.

PELLISIER nimmt ein cirrhose- und carcinomverursachen-

des Virus an.

ROTH und DUNCAN glauben, daß das Carcinom sich sekundär aus der Cirrhose entwickelt ohne Zusammenhang mit der Hepatitis. KRATKOVA und MVASEK vertreten die Ansicht, daß das Carcinom der Hepatitis folgt, wenn die noch geschädigte Leber weiteren Noxen, wie Infektionen, ausgesetzt bleibt. Die dabei folgende hochgradige Regeneration der Leber wird als führend bei der geschwulstigen Entartung betrachtet. Nach HIGGINSON erleidet die Leber der Negerkinder bereits im Kindesalter durch Ernährungsstörungen so schwere Schäden, daß sie umso empfänglicher wird für cancerogene Substanzen.

In diesem Sinne sind zahlreiche zur Cirrhose führende Krankheits- und Stoffwechselprozesse auf ihren möglichen Zusammenhang mit der Entstehung des primären Leberzellcarcinoms geprüft worden. Die besondere Häufung in afrikanischen und ostasiatischen, d.h. tropischen Ländern, legte bereits den Verdacht nahe, daß besondere, diesen Gegenden eigene Krankheitsbedingungen für das gehäufte Auftreten von primären Leberzellcarcinomen verantwortlich seien. Man hat an intestinale Parasiten oder an Leberparasiten gedacht, besonders an Schistosomiasis und andere parasitäre Erkrankungen; auch die Syphilis der Leber wurde in Betracht gezogen. Die Beziehungen der Schistosomiasis (Bilharziose) zur Cirrhose und damit zum primären Leberzellcarcinom hängen naturgemäß von der Art des Erregers und seiner Ausbreitung im Organismus ab. *Bilharzia mansoni* ist in Afrika (Nildelta) und in Südamerika endemisch; *Bilharzia japonica* kommt nur in Ostasien vor. *Bilharziosis mansoni* = *mansoni* und *japonica* sind ausgesprochene Darm- und Leberbilharziosen, in deren Verlauf und in deren Endstadium fast regelmäßig eine Lebercirrhose auftritt und bei

der oft ein primäres Leberzellcarcinom beobachtet wurde (BÜNGELER, PIRIE in 30 % der Fälle). Es ist bei der Eigenart der Parasiten also verständlich, wenn das primäre Leberzellcarcinom bei der Schistosomiasis in Asien häufig, in Ägypten dagegen bei dem vorwiegenden Befall des Urogenitalsystems selten ist. Für die Bedeutung des Regenerationsfaktors spricht auch die Tatsache, daß bei der cirrhotischen Leberbilharziose gehäuft das primäre Leberzellcarcinom, bei der chronischen Blasenbilharziose gehäuft Blasenkarzinome beobachtet wird. Die Siderose sieht KALK einerseits als Ursache der Cirrhose an, andererseits führt er an, daß GILLMANN wie auch er selbst in Fällen von schweren Eiweiß- und Vitaminmangel eine ausgesprochene Neigung zur Eisenablagerung beobachteten, demnach würde es sich um eine sekundäre Eisenablagerung handeln.

Als weitere Faktoren, die eine Lebercirrhose verursachen können, sind noch Lebergifte wie Arsen, Blei, Phosphor, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff, Dichloraethylen und Salpetersäure anzuführen, (KALK), die auf dem Umweg über schwere Leberzellnekrosen in eine Lebercirrhose übergehen können. In diesem Zusammenhang ist die chronische Arsenvergiftung von Bedeutung. Da das Arsen weitverbreitet in Industrie und Landwirtschaft Verwendung findet, ergeben sich viele Möglichkeiten einer chronischen Arsenvergiftung, als deren Folge zahlreiche Fälle von Hautkrebsen beschrieben wurden. Die Beobachtungen von ROTH an Moselwinzern, die jahrelang mit arsenhaltigen Schädlingsbekämpfungsmitteln gearbeitet hatten und im Anschluß daran gehäuft an bösartigen Geschwulsten der Haut, der Leber und der Lunge erkrankten, sind von großer Bedeutung. Nach einer Arseneinwirkung von 12 bis 17 Jahren kam es nach einer Latenzzeit von 13 bis 22 Jahren zur Entwicklung von

Hautkrebsen, Reticulosarkomen und zu malignen Haemangioendotheliomen der Leber. Dem Arsen kommt demnach die Bedeutung eines echten Canzerogens zu, allerdings eines schwachwirksamen, welches zur Geschwulstbildung noch eines auslösenden Faktors bedarf.
(BÜNGELER)

8. Erzeugung von primärem Leberzellcarcinom im Tier- experiment

Die Weltliteratur der Krebsforschung enthält zahlreiche Berichte über die experimentelle Erzeugung von primären Leberzellcarcinomen bei verschiedenen Kleintieren wie z.B. bei Ratten, Mäusen, Kaninchen usw. durch Einwirkung von Chemikalien, durch Mangelernährung und Bestrahlung. Die am häufigsten angewandten chemischen canzerogenen Substanzen sind Azofarbstoffe. Der erste Stoff, der bei Ratten und Mäusen zur Anwendung gelangte, war das Orthoaminoazotoluen. Kaninchen und Hunde reagieren nicht darauf. (POPPER, 1961). Anschließend wurde P-Dimethylaminoazobenzol oder Buttergelb in großem Umfange an Ratten untersucht, um primäre Leberzellcarcinome zu erzeugen. Viele andere ähnliche Farbstoffe und canzerogene Kohlenwasserstoffe wie 2-Azetylamino-fluoren und 4-Aminostilben wurden benutzt. Die Zufuhr von Äthylurethan oder Thioharnstoff, Thioazetamid oder DDT, verursacht gleichfalls Leberneoplasmen. Auch nach einer Cirrhose, die durch Tetrachlorkohlenstoff, Selen oder Senecio hervorgerufen wird, kann sich ein primäres Leberzellcarcinom bilden.

Tabelle XI zeigt chemische Stoffe, die Hepatome induzieren; die Tiere, an denen sie ausgetestet wurden, und ihre Fähigkeit, eine Cirrhose hervorzurufen (POPPER, 1961).

Tabelle XI

<u>Name</u>	<u>Tier</u>	<u>Cirrhose</u>
I. Azoverbindungen:		
Para-dimethylaminoazobenzol (Buttergelb)	Ratte	groß
Para-aminoazobenzol	Ratte	gering
m-Methyl-P-dimethylaminoazo- benzol	Ratte	sehr groß
2,2-Azonaphtalin	Maus	sehr gering
II. Kanzerogene Kohlenwasserstoffe:		
2-Acetylaminofluoren	Ratte	groß
3,4,5,6-Dibenzkarbazol	Maus	gering
1,2-Benzanthrazen	Ratte	groß
2-Acetylaminofluoren	Maus	keine

FISCHER und M. SCHMIDT erzeugten in den Jahren 1906 und 1924 bei Kaninchen und Mäusen durch Sudanfarbstoffe Lebertumoren, die sie als Adenome oder Sarkome bezeichneten. Japanische Forscher (YAMAGIWA, 1916; T. SASAKI, 1935) konnten die Entstehung von Leberkrebsen durch Zufuhr von Buttergelb experimentell nachweisen.

Leberneoplasmen entstehen nach länger anhaltendem Cholinmangel, ein Beispiel dafür, daß Ernährungsfaktoren zur Krebsentstehung führen. Nach anhaltender Fütterung von Äthionin, einem Methioninantagonisten, bilden sich gleichfalls Lebertumoren.

Ebenso führt eine Bestrahlung mit radioaktiven Stoffen gelegentlich zur Entstehung eines Tumors. So verursacht

injiziertes Plutonium Gewebsveränderungen, die den durch canzerogene Azofarbstoffe hervorgerufenen ähneln; doch hat man voll ausgebildete Krebse nicht beobachtet (POPPER).

Experimentell entwickelt sich ein Carcinom entweder im Anschluß an fortlaufende Parenchymuntergänge oder in einer cirrhotischen Leber. Zumindest bei der Ratte folgt auf eine anhaltende Regeneration mit oder ohne experimentell erzeugter Cirrhose eine Carcinombildung. Fast scheint sich jeder experimentell erzeugten Cirrhose bei diesen Tieren ein Carcinom anzuschließen. Ob eine spezifische canzerogene Wirkung vorliegt oder die Cirrhose allein mit anhaltender Regeneration dafür verantwortlich ist, kann noch nicht entschieden werden.

Histologische Untersuchungen ergeben, daß die Zellen der Neoplasmen, die bei Versuchstieren hervorgerufen werden, Leberzellen und Gallengang- oder Gallenkanälchenzellen ähneln. Die meisten experimentell erzeugten Tumoren enthalten alle Zellarten, wenn eine ausreichend große Gewebprobe untersucht wird. Darüber hinaus sieht man häufig Zellformen, die Übergänge darstellen.

Der größte Teil der veröffentlichten Untersuchungen befaßt sich mit allgemeinen Fragen der Canzirogenese und ist nur in begrenztem Umfang mit Struktur und Funktion der menschlichen Leber in Beziehung zu bringen. Viele der erzeugten "Hepatome" scheinen eher Regenerate als echte Tumoren darzustellen (POPPER).

9. Morphologie des primären Leberzellcarcinoms

Die Leber, die ein primäres Leberzellcarcinom enthält, ist vergrößert und weist Knoten auf, die sich in ihrer Form, Farbe und Konsistenz von dem umgebenden normalen oder cirrhotischen Parenchym unterscheiden.

(POPPER)

So z.B. findet KÖHN in 60 % seiner Fälle ein Lebergewicht von über 2000 g und ein Durchschnittsgewicht von 2200 g. Der Tumor findet sich nach KÖHN, der seine Ergebnisse mit anderen Statistiken (BERMAN u.a.) vergleicht, weitaus häufiger im rechten Leberlappen und zwar mit 65 %, nur mit 10 % im linken und mit 25% in beiden. BERMAN glaubt, daß schon allein das wesentlich größere Volumen des rechten Leberlappens eine Bevorzugung dieses gegenüber dem linken wahrscheinlich macht.

Eine Cholelithiasis findet sich im Gegensatz zu den cholangiozellulären Carcinomen, bei denen bis zu 70 % Gallensteine vorhanden sind, beim Leberkrebs selten. KÖHN verzeichnet in 27 % seiner Fälle Gallensteine, während BERMAN bei den Bantunegern nicht einen einzigen erwähnt.

In den primären Leberzellcarcinomen finden sich häufig hämorrhagische Nekrosen. KÖHN und BERMAN führen diese auf das besonders schnelle Wachstum dieses Krebses zurück, bzw. auf den häufigen Einbruch des Tumors in die Äste der Pfortader (bei KÖHN in 60 %).

Die Anordnung der Tumorknoten des primären Leberzellcarcinoms bildet die Grundlage der verschiedenen Einteilungen (BERMAN, EDMONSON u.a.):

- I. Massives Carcinom, wenn ein großer Knoten vorherrscht, der allerdings auch von vielen kleinen Tochterknötchen umgeben sein kann.
- II. Knötchencarcinom, bei dem Knötchen von verschiedener Größe über das ganze Parenchym verteilt sind.
- III. Diffuses Carcinom, das fast immer mit einer Cirrhose einhergeht und bei dem man makroskopisch das Tumorgewebe nicht leicht von dem umgebenden Gewebe abgrenzen kann. (POPPER)

Die Metastasen können intra- und extrahepatisch sein. Es ist allerdings schwer zu sagen, ob es sich bei den intrahepatischen Metastasen nicht um gleichzeitig multizentrisch entstandene Carcinomknoten handelt. Ob das primäre Leberzellcarcinom uni- oder multizentrisch entsteht, ist ein Problem, über das noch immer die Ansichten der verschiedenen Autoren auseinanderweichen. Die extrahepatischen Metastasen finden sich am häufigsten in den regionalen Lymphknoten, in den beiden Lungen und in beachtlicher Zahl im Skelettsystem (Wirbelsäule). Die Lungenmetastasen sind oft sehr klein und entgehen daher bei normaler Sektionstechnik leicht dem Auge des Obduzenten. Wirft man einen kurzen Blick auf die Histogenese, so stellt man eine Reihe noch nicht gegeneinander abgeklärter Ansichten fest. FISCHER schrieb 1909, alle primären Leberzellcarcinome leiteten sich von den Gallengangsepithelien her. KINOSITA vertritt die Ansicht (1937), die primäre Leberzellcarcinome entstünden aus der Leberzelle selbst. HORSTMANN zeigte 1939, daß die Gallengangsepithelien direkt aus ursprünglichen Leberzellen entstehen. Diese ursprünglichen, primitiven Leberzellen haben eine verschiedene Regenerationsfähigkeit, entsprechend der physiologischen oder pathologischen Beanspruchung. EWING vertritt

1940 die Ansicht, der hepatozelluläre Krebs nehme aus den hypertrophischen Strängen, die man oft bei der Cirrhose sieht, seinen Ursprung; diese Stränge gingen dann in eine knotige Hyperplasie über, daraus erstünde ein Adenom, und dieses wiederum entartet zum Carcinom.

STEWART und SNELL glauben auf Grund zahlreicher Untersuchungen, daß der induzierte Krebs immer auf eine bestimmte Zelle oder Zellgruppe zurückgehe. Im Zusammenhang mit dem histologischen Bild des Leberzellkrebses hat man zahlreiche Einteilungen desselben aufgestellt. GOLDZIEHER und BOKAY (1911) führen die Bezeichnung Carcinoma hepatozellulare und Carcinoma cholangiozellulare ein, in dem sie die Entstehung des primären Leberzellcarcinoms histogenetisch erklären. Auch heute noch finden wir in den klassischen Lehrbüchern die Einteilung in cholangio- und hepatozelluläre Carcinome.

Hepatozelluläres Leberzellcarcinom: Die Zellen gleichen normalen Leberzellbalken mit kompakten fingerförmigen Fortsätzen oder soliden Zellbalken. Manchmal hat es den Anschein einer Nachbildung normaler Leberläppchen, was nicht immer gelingt. Zuweilen sezernieren die Zellen Galle, gelegentlich erhalten sie Glykogen. Ein interzelluläres Stroma fehlt, und zwischen den Zellbalken ist nur ein zartes Kapillarnetz ausgebildet; die Tumorzellen stehen mit den Bluträumen der Leber in direkter Berührung. Die Carcinomzelle ist meist etwas kleiner als die normale Leberzelle, polygonal geformt, mit körneligem Zytoplasma. Manchmal findet man atypische Riesenzellen. Das Zytoplasma ist anfangs eosinophil und wird mit zunehmender Malignität basophil. Die Kerne sind hyperchrom und, was die Größe anbetrifft, nicht so gleichförmig als dies bei normalen Leberzellen der

Fall ist. Die zentralen Anteile des Tumors unterliegen häufig einem nekrotischen Umbau. Schon früh fällt eine Infiltration der periportal en Lymphwege mit malignen Zellen auf (SHERLOCK).

Cholangioläres Leberzellcarcinom: Das maligne Cholangiom stellt einen drüsigen Tumor dar, der seinen Ausgang von den intrahepatischen Gallengängen nimmt. Die Tumorzellen ordnen sich in Form kleiner Gänge an und mimen dadurch Gallengänge. Manchmal ist ihre Anordnung papillär. Sie sondern keine Galle ab und unterscheiden sich in ihrem Stroma wesentlich von dem malignen Hepatom. Das Stroma besteht aus fibrösem Bindegewebe mit keiner oder nur geringfügiger Kapillarbildung. Die Zellen sind zylindrisch oder kubisch. Auch hier findet man Infiltration periportal er Lymphräume. Carcinome der Cholangien gehen bei nicht cirrhotischen Lebern aus den Hering'schen Kanälen hervor. (SHERLOCK)

Zwischen diesen beiden extremen Formen finden sich auch Übergangsformen. Man spricht auch von Misch-, kombinierten und Übergangsformen.

Klinisches Bild: Der Kranke ermüdet rasch und ist leicht erschöpfbar. Die Temperatur steigt selten über 39 Grad. Manchmal wird die Temperaturerhöhung wegleitend (BERMAN). Der Schmerz ist selten schwer und wird meist als unspezifischer dumpfer Dauerschmerz im rechten Epigastrium oder Rücken angegeben. Nur bei Ausbildung einer Perihepatitis oder bei gleichzeitigem Mitbefall des Zwerchfells können die Schmerzen stärker werden. Häufig treten gastro-intestinale Symptome, wie Appetitlosigkeit, Meteorismus und Verstopfung auf. Dyspnoe ist ein Spätsymptom und hat ihre Ursache im Druck der großen Leber, in einem direkten Befall des Zwerchfells

oder in Lungenmetastasen. Die Leber ist immer vergrößert, sowohl nach unten gegen das Abdomen zu als auch lungenwärts. Oft fühlt man eine harte unregelmäßige Tumormasse im rechten Oberbauch in direktem Zusammenhang mit der Leber. Bei der Hälfte der Kranken tritt Ascites auf, der gegen die üblichen Therapiemaßnahmen refraktär ist und nach Punktion sehr rasch wieder nachläuft. Thrombose der Pfortader trägt oft zur Ascitesentstehung bei. Durch Behinderung des Abflusses aus den Lebervenen entsteht das Bild eines BUDD-CHIARI Syndroms. Blutungen aus Ösophagusvarizen sind häufig. (POPPER, SHERLOCK) Von den Laboratoriumsuntersuchungen können eine Vermehrung der alkalischen Phosphatase und des γ -Globulins einen Hinweis bedeuten. Röntgenologisch werden ein Hochstand des Zwerchfells und Verkalkung in der Leber beobachtet. Man hat auch die Splenoportographie angewandt, um Leberknoten sichtbar zu machen. Auch die Laparoskopie mit Leberbiopsie stellt ein brauchbares diagnostisches Hilfsmittel dar. (SHERLOCK und POPPER)

B. E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N

=====

Fälle von primärem Leberzellcarcinom in der I. Medizinischen Klinik der Universität München mit Angaben aus dem Sektionsgut des Pathologischen Institutes von 1961 bis 1970.

FALL 1: 50 Jahre, männlich, Gastwirt.

KLINISCHE DIAGNOSE: Lebercirrhose, Diabetes mellitus, hepatozelluläres primäres Leberzellcarcinom.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE DIAGNOSE: Doppeltmannsfaustgroßes, die Leber knotig durchsetzendes, teilweise nekrotisches primäres Leberzellcarcinom bei kleinknotiger Lebercirrhose, Intra- und extrahepatische Geschwulstthrombose der Pfortader. Allgemeiner Ikterus der Haut und Schleimhäute. Geringe Varizen im unteren Drittel des Ösophagus. Biliäre Nephrose, Schwellung der Milz.

HISTOLOGIE: Im vorliegenden Schnitt finden sich nur noch einzelne kleine Leberzellnekrosen, deren Zellen entweder vollkommen nekrotisch sind oder stark gallig gespeichert haben. In den Interstitien zahlreiche Gallethromben, ebenfalls eine der Gallekapillaren durch Gallenfarbstoffe. Zwischen diesen einzelnen Leberzellregeneraten zahlreiche tumorzellige Anordnung, durch Gestalt Leberzellen sehr ähnlich. Es besteht jedoch eine deutliche Zellkernpolymorphie und eine deutliche Polychromasie. Zwischen den Tumorbezirken eine kräftige Stromaentwicklung, stellenweise mit dichter, vorwiegend rundzelliger Infiltrierung.

DIAGNOSE: Hepatozelluläres primäres Leberzellcarcinom auf dem Boden einer Lebercirrhose.

DIAGNOSESTELLUNG: Durch Leberpunktion.

LEBENSERWARTUNG: 4 Tage

ANAMNESE: Mit 14 Jahren Appendektomie, 1942 Hepatitis (keine Behandlung); 1961 rechte Kiefersinusitis mit Extraktion aller Zähne; 1961 chronische Hepatitis; Ikterus; kleinknotige Leberzirrhose; Diabetes mellitus. Alkoholabusus.

TODESURSACHE: Comahepaticum, Pfortaderthrombose.

LEBERGEWICHT: 1900 g. KÖRPERGEWICHT: 50 kg. MILZ: 250g.

FALL 2: 74 Jahre, männlich, Zimmermann.

KLINISCHE DIAGNOSE: Cholangitische Lebercirrhose, Emphysebronchitis, Gallensteine.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE DIAGNOSE: Kleinknotige Lebercirrhose mit multiplen bis hühnereigroßen Tumorknoten und Geschwulstthrombose der intrahepatischen Pfortader. 6000 ccm seröser Ascites. Rekanalisation der Nabelvene. Kirschgroße Metastase im 12. Brustwirbelkörper, erbsgroße im 3. Lendenwirbelkörper. Ösophagusvarizen. 300 ccm Blut im Magen. Chronische Cholecystitis mit hochgradiger Schrumpfung der Gallenblase. Fibroadenie der Milz, Zuckergußmilz.

HISTOLOGIE: Weitergehender bindegewebiger Umbau mit gleichmäßigen Narbenfeldern, atrophischen teilweise auch nekrotischen Leberläppchen, zahlreichen Pseudolobuli, Gallengangswucherungen und Leberzellbalken in den Narbenfeldern. Dazwischen unterschiedlich dichte Infiltrate aus Leukozyten und Plasmazellen. In zahlreichen Leberläppchen Entdifferenzierung der Leberzellen und völliger Umbau zu einer atypischen Neubildung in Drüsenformation, teilweise papillärer Struktur, teilweise mit Ähnlichkeit zur Läppchenstruktur. Kernm polymorphie und atypische Mitosen. Ausgedehnte Thrombosen intrahepatischer Pfortaderäste durch stromafrei wachsenden, in die Gefäße eingebrochenen Tumor.

DIAGNOSE: Hepatozelluläres Leberzellcarcinom auf dem Boden einer Lebercirrhose.

DIAGNOSESTELLUNG: Durch Sektion.

LEBENSERWARTUNG: Keine!

ANAMNESE: 1918 Kriegsverletzungen, Schädelbruch, Lungenschuß, Alkoholabusus, 1958 Schlaganfall, Beckenbruch, seit 1947 Gallenblasenkolik, Gallensteine.

TODESURSACHE: Ösophagusvarizenblutung, Herz- und Kreislaufversagen.

LEBERGEWICHT: 1550g. KÖRPERGEWICHT: 53 kg. MILZ: 320g.

FALL 3: 59 Jahre, männlich, Bierbrauer.

KLINISCHE DIAGNOSE: Metastasierendes Carcinom bei unbekanntem Primärtumor, Hepatitis, Phlebitismigrans.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE DIAGNOSE: Faustgroßer nekrotischer Carcinomknoten im rechten Leberlappen. Multiple bis walnußgroße Carcinomknoten mit ausgedehnten Nekrosen am Leberhilus. Tumoreinbruch in die Hinterwand des Duodenums in einem markstückgroßen Bezirk, 1 Querfinger unterhalb des Pylorus. Tumoreinbruch in die Vena cava caudalis, die Vena portae und die Vena hepaticae, bleistiftdicke Geschwulstthromben in der Vena portae und in den intrahepatischen Pfortaderästen und Lebervenen. Kompression der extrahepatischen Gallenwege durch die Tumorknoten. Etwa 2500 ccm Blut in der freien Bauchhöhle. Haselnußkerngroße nekrotische Metastase in der rechten Nebenniere. Stecknadelkopfgroße Metastase in der Rinde der rechten Niere. Mehrere bis haselnußkerngroße Metastasen paraaortal. Multiple, vorwiegend subpleural gelegene bis erbsgroße Lungenmetastasen beiderseits.

HISTOLOGIE: Im Schnitt getroffen ist ein Stück Lebergewebe, das die Zeichen starker Stauung mit starker Stauungsinduration und beginnender Cirrhose zeigt. Inmitten von Lebergewebe zahlreiche Knoten eines malignen Tumors, der von breiten Bindegewebssepten vom übrigen Gewebe abgegrenzt ist. Dieser Tumor zeigt Leberzellbälkchen ähnliche Strukturen praktisch in allen Abschnitten des Präparates. Der Tumor weist ferner ausgedehnte Nekrosen auf.

DIAGNOSE: Metastase eines primären Leberzellcarcinoms.

DIAGNOSESTELLUNG: Durch Leberpunktion.

LEBENSERWARTUNG: Etwa 3 Monate.

ANAMNESE: Seit 1945 Unterschenkelgeschwüre, 1954 Angina pectoris Anfälle, Hepatitis epidemica, 1955 Herzinfarkt, 1958/61 Thrombophlebitiden, 28.3.-19.4. 1962

metastasierendes Carcinom bei unbekanntem Primärtumor,
chronische Hepatitis, Phlebitis migrans.

TODESURSACHE: Herz- und Kreislaufversagen.

LEBERGEWICHT: -, KÖRPERGEWICHT: 62 kg. MILZ: 430 g.

FALL 4: 22 Jahre, männlich, Soldat.

KLINISCHE DIAGNOSE: Primäres Leberzellcarcinom, Ösophagusvarizen.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE DIAGNOSE: Tumorknoten von Faustgröße im linken Leberlappen mit Einbruch in das Pfortadersystem. Multiple bis haselnußgroße Geschwulstthromben in der Leber. 4 cm lange, frische Naht an der Rückfläche des linken Leberlappens im Tumorbereich. 2000 ccm teils geronnenes Blut in der freien Bauchhöhle. Milztumor von 640 g. Gewicht. Hochgradige Ösophagusvarizen. Zustand nach Anlegen einer porto-cavalen Anastomose.

HISTOLOGIE: Von breiten Zügen zellarmen und stellenweise lymphocytär infiltrierten Bindegewebes umgebende Tumorknoten aus zahlreichen Nestern großer meist kubischer Zellen mit großen, hyperchromatischen Kernen. Geringe Zell- und Kernpolymorphie. In den von lockerem und relativ zahlreichen Bindegewebe umgebenen Tumorzellnestern vereinzelt Gallezyylinder. Am Rand zahlreicher Tumorknoten noch Leberrestparenchym mit zahlreichen Gallezyylindern. Teils perlschnurartiges Tumorstadium in Lymphspalten und kleinen Venen. Zahlreiche Tumorknoten sind nekrotisch. Neben den Tumorknoten Leberregeneratknoten mit großen Gallethromben und kleineren und größeren, vorwiegend zentralen Nekroseherden. Im dritten Schnitt vollständiger Umbau des Leberparenchyms. Die großen Pseudolobuli durch breite Bindegewebszüge miteinander verbunden. In den sternförmig verbreiterten Periportalfeldern Gallengangswucherungen und dichte, lymphocytäre und plasmazelluläre Infiltrationen. Leberzellbalken um die Zentralvenen herum verschmälert und gering dissoziiert mit Einzelzellnekrosen und galliger Imbibierung des Cytoplasmas der Leberzellen; ferner zahlreiche Gallezyylinder. In den ehemaligen Läppchenzentren außerdem feintropfige

Verfettung der Leberzellen. In den verbreiterten Sinus Leuko- und Lymphozyten. Schwellung der Kupffer'schen Sternzellen. Geringe braune Pigmentierung der Leberzellen. Am Rande des Schnittes ein großer, wohlabgegrenzter Tumorknoten aus den oben beschriebenen Tumorzellen mit Kompression und zirkulärer Anordnung der umgebenden Leberzellbälkchen.

DIAGNOSE: Grobknotige Lebercirrhose. Hepatozelluläres primäres Leberzellcarcinom.

DIAGNOSESTELLUNG: Durch Operation.

LEBENSERWARTUNG: Keine!

ANAMNESE: Keine frühen Angaben. Ösophagusvarizen; postnekrotische grobknotige Lebercirrhose; Subikterus; stumpfes Bauchtrauma; Shunt-Operation mit Bluttransfusion; Appendektomie; Teerstühle; Bluterbrechen.

TODESURSACHE: Ösophagusvarizenblutung; Hämaskos.

LEBERGEWICHT: -, KÖRPERGEWICHT: 66 kg. MILZ: 640g.

FALL 5: 36 Jahre, Kaufm. Angestellter.

KLINISCHE DIAGNOSE: Postnekrotische Lebercirrhose, Ascitis, Ösophagusvarizen, intestinale Blutungen.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE DIAGNOSE: Postnekrotische Lebercirrhose mit primärem Leberzellcarcinom, hochgradige Schrumpfung des Organs mit kleinknotigem Umbau und starker Bindegewebsvermehrung und einzelnen großen Narbenbezirken. Ausgedehnte Leberzellnekrosen im Restparenchym. Ein weicher scharf begrenzter Tumorknoten auf der Kuppe des rechten Leberlappens von Kirschgröße sowie ein kleinerer an der Vorderseite des rechten Leberlappens. Keine Tumormetastasen. Allgemeiner Ikterus. Ausgedehnte Ösophagusvarizen im unteren Drittel. Fibroplastischer Milztumor. Seröser Ascitis von 7 Litern. Massive gastrointestinale Blutungen.

HISTOLOGIE: Parenchymbau in etwa gleichgroße, sog. Pseudolobuli. Zwischen den Lobuli breite Bindegewebssepten und Narbenfelder, die durch Lymphozyten mässig infiltriert sind und zahlreiche Gallengangswucherungen aufweisen. Das Leberparenchym besonders in einem Schnitt vollständig nekrotisch, in zwei weiteren Schnitten ausgedehnte Parenchymuntergänge ohne zelluläre Reaktion in den Zentren der Pseudolobuli. In einem Schnitt in Bindegewebszügen gelegenen Tumorzellverbände, bestand aus einzelnen, teils solid gelagerten, teils drüsig angeordneten Leberepithelähnlichen Tumorzellen. Das Zytoplasma der Tumorzellen häufig gallig imbibiert und in den kleinen Drüsenlichtungen Gallenzylinder,

DIAGNOSE: Primäres Leberzellcarcinom, kleinknotige Lebercirrhose mit ausgedehnten Leberzellnekrosen und Narbenfeldern.

LEBENSERWARTUNG: Keine !

DIAGNOSESTELLUNG: Durch Sektion.

ANAMNESE: 1948 syphilitische Infektion, beginnende Ta-

bes dorsales, Hepatitis, seit 1959 Alkoholabusus, Lebercirrhose, Ascites.

TODESURSACHE: Ausgedehntes Ulcus der Magenschleimhaut mit massiver Blutung. Ulcerierende Colitis. Lebercoma.

LEBERGEWICHT: 1640g. KÖRPERGEWICHT: 65 kg. MILZ: 350g.

FALL 6: 63 Jahre, männlich, Angestellter.

KLINISCHE DIAGNOSE: Lebercirrhose, Ösophagusvarizen, Hiatushernie, Ilius, Nabelhernie.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE DIAGNOSE: Einzelne abgekapselte bis kirschgroße, zum Teil nekrotische Tumorknoten in den zentralen Abschnitten des Leberparenchym. Hochgradiger Ikterus der Leber. Hochgradiger allgemeiner Ikterus. Kleinknotige Lebercirrhose mit vorwiegend feinknotigem, sehr unregelmäßigem Umbau mit nur mäßiger Rarefizierung des Leberparenchyms. Zeichen einer portalen Hypertension. Mässige Ektasie der cardianahen submucösen Ösophagusvarizen. Rekannalisierung der Vena umbilicalis. Chronische Stauung sowie gering entzündliche Auflockerung der Milz. Mehrere bis bohngroße Schleimhauterosionen des Magens vorwiegend im Bereich der kleinen Krümmung. Petichiale Magenschleimhautblutungen. Etwa 150 ccm blutiger Mageninhalt. Hämorrhagische Pankreasnekrose. Knapp 4 Liter serös-hämorrhagische Ascites. Paralytischer Ilius. Biliäre Nephrose, Hochgradige Adipositas. Ausgeprägte Coronarsklerose.

HISTOLOGIE: Unterteilung des Leberparenchyms in etwa gleichgroße Pseudolobuli durch breite Bindegewebszüge und Narbenfelder. Das Bindegewebe mäßig lympholeukocytär infiltriert; zahlreiche Gallengangswucherungen. Gelegentlich Infiltration des Bindegewebes durch kleine Herde leberzellähnlicher Tumorzellen, deren Plasma reichlich gelbgrünes, grobscholliges Material eingelagert hat. Die Tumorknoten unscharf gegen die Umgebung abgegrenzt. Das Restparenchym häufig nur noch in unmittelbarer Nachbarschaft der Narbenzüge erhalten, in den zentralen Abschnitten nekrotisch mit geringer entzündlicher Reaktion. An anderen Stellen vollkommener Untergang der Leberzellen. Daneben wiederum kleinere noch vollständig erhaltene Parenchymknoten. Die Leber-

zellen häufig mit sehr ausgeprägtem Ikterus. Die Sinus stellenweise blutgefüllt, in diesen herdförmig vermehrt Lymphocyten und Leukocyten. Zahlreiche Gallenthromben in den Canaliculi.

DIAGNOSE: Hepatozelluläres primäres Leberzellcarcinom. Kleinknotige Lebercirrhose mit dystrophischem Schub.

DIAGNOSESTELLUNG: Durch Sektio.

LEBENSERWARTUNG: Keine!

ANAMNESE: 1940 Nabelbruch, öfteres Nasenbluten, seit langem Hämorrhoiden. Anfang November 1966 Sklerenikterus, Zeichen portaler Hypertension, Lebercirrhose.

TODESURSACHE: Paralytischer Ilius. Diffuse hämorrhagische Pankreasnekrose.

LEBERGEWICHT: 1690g. KÖRPERGEWICHT: 84 kg. MILZ: 420g.

FALL 7: 51 Jahre, männlich, Uni.-Professor.

KLINISCHE DIAGNOSE: Postnekrotische Lebercirrhose, Ösophagusvarizen.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE DIAGNOSE: Postnekrotische Lebercirrhose mit teils kleinen Parenchymknoten und eingezogenen Narben. Primäres Leberzellcarcinom: Kirschgroße Tumorknoten in den hilusnahen Bezirken. Fibroplastischer Milztumor. Ascitis von 10 Liter seröser Flüssigkeit. Ösophagusvarizenblutung, kaffeesatzartiger Inhalt im Magen (900 ccm).

HISTOLOGIE: Hochgradiger Umbau des Leberparenchyms mit Ausbildung breiter Bindegewebsstraßen mit massiven Gallengangswucherungen sowie leukocytären und lymphocytären Infiltraten. Ausbildung sogenannter Pseudolobuli. In den Pseudolobuli Dissoziation der Leberzellbälkchen mit ausgeprägter Lipofuscineinlagerung sowie Erweiterung der Sinus und Anfüllung der Erythrocyten. Herdförmige Leberzellnekrosen mit entzündlichen Infiltraten, Gallethromben in Gallenkapillaren. In einer Vielzahl von sog. Pseudolobuli Ersatz der regelrechten Leberzellen durch meist tubulär angeordnete, weitgehend differenzierte, normalen Leberzellen ähnliche Zellverbände mit Gallethromben im Zentrum der Zellnester. In diesen Bezirken herdförmige Blutungen. Absiedlung von tubulär angeordneten Leberzellen in Lymphspalten.

DIAGNOSE: Lebercirrhose; hepatozelluläres Leberzellcarcinom.

DIAGNOSESTELLUNG: Durch Sektio.

LEBENSERWARTUNG: Keine!

ANAMNESE: 1942 Gelbsucht in Stalingrad, 1945 in russischer Kriegsgefangenschaft eine Dystrophie 3. Grades, 1956 Leberparenchymschaden, 1958 Hepatitis, seit Oktober 1965 Ösophagusvarizen.

TODESURSACHE: Ösophagusvarizenblutungen. Blutaspilation. Bronchopneumonie.

LEBERGEWICHT: 1560g. KÖRPERGEWICHT: 78kg. MILZ: 570g.

FALL 8: 58 Jahre, weiblich, Hausfrau.

KLINISCHE DIAGNOSE: Metastasenleber eines anaplastischen Carcinoms mit unbekanntem Primärtumor, Meningiomverdacht, Cavernosussyndrom.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE DIAGNOSE: Fast vollständiger Ersatz des rechten Leberlappens durch einen doppeltmannsfaustgroßen Tumorknoten mit ausgedehnten Geschwulstthrombosen der Lebervenen im Tumorbereich. Schrumpfgallenblase mit einzelnen bis kirschkerngroßen Cholesterin-Pigment-Kalksteinen und ausgedehnten Verwachsungen mit dem Unterrand der Leber und der rechten Colonflexur. Hochgradige Ektasie des Ductus Choledochus und der Ductus hepatici. Ascites von 150 ccm.

HISTOLOGIE: Weitgehend entdifferenzierter Tumor, der stellenweise einen vesiculären Bau erkennen läßt. Die Tumorzellen zeigen nur eine mäßige Polymorphie. Die Zellkerne stark hyperchromatisch, mit nur schmalen Protoplasmasaum. Zwischen dem vesiculär gebautem Tumorgewebe breite Bindegewebszüge sowie herdförmige Nekrosen und Blutungen. Stellenweise vollkommenes Fehlen der Gewebsstruktur. Zwischen den Tumorzellen vereinzelt typische Leberzellen sowie unauffällige Gallengänge. Am Schnittrand flächenhafte Nekrosen.

DIAGNOSE: Hochgradig entdifferenziertes Leberzellcarcinom.

DIAGNOSESTELLUNG: Durch Leberpunktion.

LEBENSERWARTUNG: Etwa 4 Wochen.

ANAMNESE: Als Kind rheumatisches Fieber, 1942 Gallenbeschwerden mit Gelbsucht, 1966 galliges Erbrechen, Hypertonie, Cavernosus-Syndrom, Meningiomverdacht, Metastasenleber mit unbekanntem primären Tumor.

TODESURSACHE: Paralytischer Ilius.

LEBERGEWICHT: 1710g. KÖRPERGEWICHT: 51 kg. MILZ: 230g.

FALL 9: 77 Jahre, männlich, Metzgermeister.

KLINISCHE DIAGNOSE: Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, chronische Cholangitis, Arteriosklerose, Niereninsuffizienz.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE DIAGNOSE: Markiger Tumor von 9 cm Durchmesser und einzelne kleine Tumorknoten (bis 1,5 cm Durchmesser) am Unterrand des rechten Leberlappens. Ausgedehnte, zum Teil hämorrhagische Tumornekrosen. Seröser Ascites von 900 ccm. Fibrose der Milz. Chronische Cholecystitis mit Schrumpfgallenblase.

HISTOLOGIE: Die erheblich dilatierten Sinus sind dicht mit Erythrozyten gefüllt. Breite Stauungsstraßen im Läppchenzentrum. Rarefizierung des Parenchyms und erhebliche, zum Teil von der kollagenisierten Zentralvene ausgehende Faservermehrung. Deutliche Faservermehrung auch in den Periportalfeldern. Hier auch zahlreiche proliferierte Gallengänge sowie granulozytäre und lymphoplasmazelluläre Infiltrate. Vereinzelt liegen dabei Granulozyten zwischen Basalmembran und Epithelien der Gallengänge. Mäßige Polymorphie der Leberzellkrone. Häufig mehrkernige Zellen. Einzelne Lochkerne, mittel- bis feintropfige Verfettung vorwiegend acinoperipherer Leberzellen ca. 20 %. Nur ganz vereinzelt kleine Regeneratknoten ohne Läppchenstruktur. Mäßige intrahepatische Cholestase. Gegen normales Leberparenchym durch eine bindegewebige, von lymphozytären Infiltraten und proliferierenden Gallengängen durchsetzte Kapsel abgegrenzt, findet sich ein Bezirk ohne Läppchenstruktur, in dem die Polymorphie der Kerne sehr viel deutlicher ist. Die Zellen dieses Hepatoms enthalten zahlreiche feine Fettvakuolen sowie häufig hyaline Councilman-Körperchen-ähnliche Einschlüsse. Außerdem finden sich zahlreiche Zellnekrosen. Da eine besondere Entdifferenzierung fehlt, kann die Dignität nicht sicher beurteilt werden.

DIAGNOSE: Chronische Stauung mit Fibrose. Geringe Cholangitis. Beginnender cirrhotischer Umbau. Hepatom.

DIAGNOSESTELLUNG: Durch Sektio.

LEBENSERWARTUNG: Keine !

ANAMNESE: Schrittmacherimplantation, Herzinsuffizienz, geschwollene Beine, Hypertonus, Diabetes mellitus, Arteriosklerose, Niereninsuffizienz, chronische Cholecystitis und Cholelithiasis.

TODESURSACHE: Rechtsherzversagen.

LEBERGEWICHT: 1620g. KÖRPERGEWICHT: 79 kg. MILZ: 350g.

FALL 10: 69 Jahre, männlich, Rentner.

KLINISCHE DIAGNOSE: Chronische Lymphadenose. Primäres cholangiozelluläres Leberzellcarcinom. Anämie.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE DIAGNOSE: Diffuse Infiltration der Periportalfelder durch Carcinomgewebe. Ikterus und hochgradige Organvergrößerung der Leber. Hochgradiger allgemeiner Ikterus. Älteres Ulcus ventriculi von 3 cm an der kleineren Kurvatur.

HISTOLOGIE: Nahezu vollkommener Ersatz des Leberparenchyms durch ein hochgradig polymorphes, zum Teil drüsig gebautes Carcinomgewebe mit zahlreichen Gefäßeinbrüchen. Das Carcinom geht von den Gallengängen aus und infiltriert ins Läppchenparenchym. Mäßige lymphozytäre Infiltration der Periportalfelder. Zahlreiche Gallethromben in Canaliculi.

DIAGNOSE: Primäres cholangioläres Leberzellcarcinom. Hochgradige intrahepatische Cholestase.

LYMPHKNOTEN: Vollkommener Verlust der Lymphknotenarchitektur. Diffuse Infiltration des gesamten Lymphknoten, vorwiegend durch reife Lymphozyten. Vereinzelt Lymphblasten. Chronische reifzellige Lymphadenose. Lymphknotenvergrößerung bis 5 cm axilär, supraclaviculär, paratrachial, paragastrisch, inguinal und vor allem paraaortal und periportal. Gesamtmark in Wirbelkörpern und im gesamten Femur.

DIAGNOSESTELLUNG: Durch Laparoskopie.

LEBENSERWARTUNG: 11 Tage.

ANAMNESE: Seit 1963 chronische Lymphadenose, Magenschmerzen, Anämie, Schwarzstuhl, mit 30 Jahren Gelenkbeschwerden, in letzter Zeit Atemnot, Herzstechen und Gelbsucht.

TODESURSACHE: Rechtsherzversagen bei Tumorzellembolien in der Lunge.

LEBERGEWICHT: 4000g. KÖRPERGEWICHT: 59 kg. MILZ: 650g.

FALL 11: 63 Jahre, männlich, Rentner.

KLINISCHE DIAGNOSE: Kleinknotige Lebercirrhose, Ösophagusvarizen, Lungentuberkulose, Bronchopneumonie, Lungenödem.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE DIAGNOSE: 6 x 1,5 cm großer gelblicher Knoten im rechten Lappen, hilusnah. Carcinomeinbruch in die Vena Portae mit thrombotischem Verschuß. Cholelithiasis und geringe chronische Cholecystitis mit Verschielung der Gallenblasenwand. Fein- bis mittelgrobknotiger Umbau des Leberparenchyms. Lebercirrhose, Ösophagusvarizen. Chronische portale Stauung der Milz.

HISTOLOGIE: Vollständiger Umbau des Leberparenchyms. Abgrenzung vorwiegend kleiner und mittelgroßer Regeneratknoten und Pseudolobuli durch teils sehr breite Bindegewebsstränge mit dichten lymphozytären Infiltraten und sehr zahlreichen Gallengangswucherungen. Die zahlreichen soliden Gallengangswucherungen, Säume von Gallengangswucherungen im Randbereich der Pseudolobuli sowie Einsprossungen von Fasersträngen in die Pseudolobuli mit Unterteilung in kleine Läppchen, weisen auf die Aktivität des Prozesses hin. Zahlreiche hyperchromatische Kerne, doppelkernige Leberzellen, herdförmige Leberzellverfettung und vereinzelte Gallezyylinder im Canaliculi. Durch eine bindegewebige Kapsel von Leberparenchym abgegrenzt atypisches Gewebe, bestehend aus leberzellähnlichen, in Trabekeln abgerundeten Zellen mit geringer Polymorphie und Polychromasie der Zellkerne, ganz vereinzelt Mitosen, weiten Kapillaren bei fehlendem Bindegewebe, einzelnen Gallezyylinderzellen. Erhebliche Unruhe der Leberzellkerne im an dieses Gewebe angrenzenden Bereich, zahlreiche hyperchromatische Leberzellkerne sowie viele doppelkernige Leberzellen. An Schnitt zweier Pfortaderäste mit Verschuß der Gefäßlichtung durch Carcinommaterial.

DIAGNOSE: Aktive klein- bis mittelknotige Lebercirrhose mit primärem Leberzellcarcinom. Geschwulstthrombose der Vena portae.

DIAGNOSESTELLUNG: Durch Sektio.

LEBENSERWARTUNG: Keine !

ANAMNESE: 1958 Lungentuberkulose, 1962 Symptome von Lebercirrhose, Oktober 1964 Bluthusten, 1965 chronische Hepatitis hat sich zur Lebercirrhose entwickelt, 1967 Ösophagusvarizen, Bronchopneumonie, 1968 Lendenwirbelsyndrom (Spondylosis deformans).

TODESURSACHE: Herz- und Kreislaufversagen. Lungenödem.

LEBERGEWICHT: -. KÖRPERGEWICHT: 67 kg. MILZ: 710 g.

FALL 12: 46 Jahre, weiblich, Hausfrau.

KLINISCHE DIAGNOSE: Primäres Leberzellcarcinom, Lebercirrhose, Ösophagusvarizen, intestinale Blutungen, Verdacht auf Erythema exudativum multiforme.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE DIAGNOSE: Primäres Leberzellcarcinom, schlaffe, mäßig atrophische und größere Narbenfelder am Übergang vom linken zum rechten Leberlappen mit großen gelben Regeneratknoten. Chronische Leberdystrophie mit Übergang in Lebercirrhose. Allgemeiner Ikterus. Biliäre Nephrose. Seröser Ascites von 600 ccm. Strangförmige Verwachsungen im Oberbauch (Zustand nach Cholecystektomie). Intestinalblutungen, herdförmige Bronchopneumonie, Lungenödem.

HISTOLOGIE: In mehreren Schnitten aus dem mittleren Bereich und dem linken Lappen vollständiger Umbau der Architektur: Breite Bindegewebfelder mit massiver Gallengangswucherung und chronisch entzündlichen Zellinfiltraten trennen unterschiedlich große Regeneratknoten, die leuchtend eosinrot gefärbt und stark dissoziiert sind, ab; herdförmige frische Nekrosen und Nekrobiosen. Stellenweise auch intrazelluläres Gallepigment. Gelegentlich in den breiten bindegewebigen Narbenfeldern, daran angrenzend sowie diffus in allen weiteren Schnitten aus dem rechten Leberlappen atypische, teils trabikulär, teils drüsig angeordnete prismatische bis polygonale große Zellen. Die Zellen zeigen ein eosinophiles Zytoplasma und große blasige, gering hyperchromatische Kerne mit deutlichen Nukleolen, verschiedentlich Doppelkerne. Mehrfach intrazellulär sowie in den Lumina der atypischen Drüsenschläuche Gallepigment. Vereinzelt Übergang der atypischen Zellen in kleinere basophile, flach kubische, zu Drüsenschläuchen angeordnete Zellen, die stärker an atypische Gallengänge erinnern.

DIAGNOSE: Diffuses primäres Leberzellcarcinom (vorwie-

gend hepatozellulärer Bau). Chronische Leberdystrophie mit Übergang in klein- und großknotige Cirrhose.

DIAGNOSESTELLUNG: Durch Laparotomie.

LEBENSERWARTUNG: Etwa 2,5 Monate.

ANAMNESE: 1955 Suizidversuch mit Schlaftabletten, 8 Tage bewusstlos, 1965 Comotio mit mehreren Herzanfällen wegen Streiten mit ihrem Mann, seit Anfang 1969 Oberbauchschmerzen, Cholangiohepatitis mit Cholestase. TODESURSACHE: Intestinalblutung mit akuter Leberdystrophie.

LEBERGEWICHT: 920 g. KÖRPERGEWICHT 64 kg. MILZ: 110g.

FALL 13: 60 Jahre, männlich, Rentner.

(Nur Sektionsgut, Krankengeschichte nicht vorhanden.)

KLINISCHE DIAGNOSE: Lebercirrhose, Ascites, Bluterbrechen.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE DIAGNOSE: Zahlreiche bis pflaumengroße, teils scharfbegrenzte, teils konfluierende Tumorknoten der Leber bei kleinknotiger atrophischer Lebercirrhose. Ikterus der Leber, Milztumor. Hochgradiger Ikterus der Haut und der Skleren. Ascites 400 ccm, blutiger Mageninhalt. Teerstuhl im Dickdarm. Erosive Stauungsgastritis, Varizen im distalen Bereich. Chronische Stauung und biliäre Nephrose der Nieren. Roter Hochdruck. Starke Hypertrophie und mäßige Dilatation des linken Herzens. Lipoidose der Mitralsegel. Mäßige Endokardfibrose. Starke Coronarsklerose. Starke Atherosklerose der Aorta mit geschwürigen Veränderungen im Bauchteil. Starke Arteriosklerose der großen Organ- und Extremitätenarterien. Thromben in den Femoralvenen und im Plexus prostaticus. Chronische Kryptentonsillitis. Geringe Rechtsskoliose und verstärkte Kyphose der BWS.

BRONCHIALCARCINOM: Derber sehr flacher kleiner Tumor von kaum Pfennigstückgröße im dorsalen Segmentbronchus des rechten Lungenoberlappens mit Stenosierung des Oberlappenbronchus. Bohnengroße Hiluslymphknotenmetastase. Mäßiges Ödem der Lungen. Starkes Randemphysem und Hypostase beiderseits. Strangförmige Verwachsungen über der rechten Lunge. Ausgeprägte Zwerchfell- und Peritonealcarcinose.

HISTOLOGIE: In beiden vorliegenden Schnitten findet sich ein cirrhotischer Umbau durch breite Bindegewebsfelder mit allerschwerster Gallengangswucherung. Massenhaft ikterisch imbibierte Leberzellnekrosen. Eine großknotige Auftreibung des Bindegewebes mit intensiver Gallengangswucherung und Verlust der Struktur im

Zentrum des Knotens; hier Mitosen, Riesenzellen, starke Polymorphie.

DIAGNOSE: Cholangioläres primäres Leberzellcarcinom bei Lebercirrhose.

BRONCHUS: Ersatz der Schleimhaut durch ein sehr polymorphes solides, wenig differenziertes Carcinom mit geringer Infiltrierung des angrenzenden Lebergewebes. Der Tumor ist am ehesten mit Plattenepithel vergleichbar (entdifferenziertes Plattenepithelcarcinom).

Metastasen eines entdifferenzierten Plattenepithelcarcinom der Lymphknoten durch den Tumor im Abflußbereich.

TODESURSACHE: Ösophagusvarizenblutungen.

LEBERGEWICHT: 1150g. KÖRPERGEWICHT: 70 kg. MILZ: 100g.

FALL 14: 79 Jahre, weiblich, Rentnerin.

(Nur Sektionsgut, Krankengeschichte nicht vorhanden.)

KLINISCHE DIAGNOSE: Lebercirrhose, hyponatriämischer Hydrops.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE DIAGNOSE: Primäres multiples Leberzellcarcinom bei grobknotiger Lebercirrhose. Zahlreiche Tumorknoten bis Walnußgröße und ein Knoten von Faustgröße im Leberparenchym mit zentralen Nekrosen. Subikterus. Portale Stauung. Ausgedehnte Ösophagusvarizen. Fibroadenie der Milz. Innere Hämorrhoiden. Hämorrhagischer Ascitis von 4 Liter. Vollständige Thrombosierung der Vena cava femoralis beiderseits. Blutung in die freie Bauchhöhle. Schlappe Dilatation des linken Ventrikels. Mittelgradige Coronarsklerose. Ödem der Lungen. Seröser Pleuraerguß von 500 ml beiderseits. Struma colloides nodosa. Uterus Myomatosis. Arteriosklerose der Aorta mit Parietalthromben. Mäßiger Hydrocephalus internus. Hallux Valgus beiderseits. Spondylarthrosis.

HISTOLOGIE: In beiden vorliegenden Schnitten findet sich eine typische Lebercirrhose mit sehr unregelmäßigen, in dem mikroskopischen Schnitt teils großen, teils kleinknotigen Pseudolobuli. Im schmalen Bindegewebe eine sehr lymphozytäre Infiltrierung, aber fast keine Gallengangswucherungen. Lediglich an einem der beiden Schnitte hängt ein Teil nekrotisches und etwas artifiziell gequetschtes Stück Lebergewebe, dessen stark polymorphe Kerne und unregelmäßiger Balkenbau an malignes Hepatom bzw. Leberzelladenom denken läßt. Auch die Pseudolobuli in den lymphozytär infiltrierten Glisson-Feldern lassen keine Polymorphie erkennen.

DIAGNOSE: Hepatozelluläres primäres Leberzellcarcinom.

TODESURSACHE: Kreislaufversagen bei Vena cava-Thrombose und Ascitis.

LEBERGEWICHT: 1200g. KÖRPERGEWICHT: 57kg. MILZ: 300g.

FALL 15: 76 Jahre, männlich, Rentner.

(Nur Sektionsgut, Krankengeschichte nicht vorhanden.)

KLINISCHE DIAGNOSE: Kleinknotige Lebercirrhose.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE DIAGNOSE: Diffuse Durchsetzung des Parenchyms mit multiplen haselnußgroßen, teilweise nekrotischen Tumorknoten. Alter organisierter wandadhärenter Thrombus der Pfortader im Leberhilus. Rekanalisation der Nabelvene. Erhebliche Cholestase. Milztumor von 500g. Gewicht mit geringer grauroter Auflockerung. Zuckergußmilz. Ausgeprägte Ösophagusvarizen besonders im unteren Drittel. Multiple bis linsengroße hämorrhagische Erosion der gesamten Magenschleimhaut (Leopardenmagen). Altes Magenulcus von Zehnpfennigstückgröße präpylorisch. Seröser Ascites von 500 ccm. Hochgradige Ödeme der Beine. Innere Hämorrhoiden. Leichter Ikterus der Konjuntiven. Mäßige Hypertrophie des linken Herzventrikels (Herzgewicht 360g). Mäßige Dilatation des rechten Herzventrikels. Coronarsklerose. Lungenödem. Frische fibrinöse Pleuritis rechts. Seröser Pleuraerguß von 200 ccm links. Trüber Pleuraerguß von 900 ccm rechts. Mittelgradige, im Bauchteil teilweise geschwürige Atherosklerose der Aorta. Trübe Schwellung der Nieren. Struma colloides nodosa mit regressiven Veränderungen. Säbelscheidentrachea. Atrophische Tonsillen.

HISTOLOGIE: Durchsetzung des Parenchyms mit breiten Bindegewebszügen, die zahlreiche Pseudolobuli umgreifen. Im Bereich dieser Bindegewebszüge reichlich Gallengangswucherungen und herdförmige dichte rundzellige Infiltrationen. Ausgeprägter Faserreichtum. Es finden sich jedoch zwischen typisch gebauten Pseudolobuli auch Bezirke, die von einer Balkenstruktur nichts mehr erkennen lassen. Statt dessen liegen hier die Leberzellen in kleinen Haufen beieinander und sind völlig ungeordnet. Auffällig ist eine ausgesprochene Zell-

und Kernpolymorphie mit teilweise sehr großen Zellen und hyperchromatischen Zellkernen, sowie auch mehreren mehrkernigen Leberzellen. In diesen Bezirken ist auch eine ausgesprochene Verfettung erkennbar und herdförmige Blutungen. Teilweise flächenhafte Tumornekrosen und Nekrosen im Bereich der Pseudolobuli. Teilweise eine ausgeprägte gallige Pigmentierung der Leberzellen.

DIAGNOSE: Feinfleckige Lebercirrhose, primäres hepatozelluläres Leberzellcarcinom.

TODESURSACHE: Herz- und Kreislaufversagen. Lungenödem.

LEBERGEWICHT: 1600g. KÖRPERGEWICHT: 95 kg. MILZ: 500g.

FALL 16: 52 Jahre, weiblich, Hausfrau.

(Nur Sektionsgut, Krankengeschichte nicht vorhanden.)

KLINISCHE DIAGNOSE: Primäres Leberzellcarcinom, kleinknotige Lebercirrhose, Niereninsuffizienz mit Oligurie und Rest-N-Erhöhung, Hyperkaliämie. Zustand nach Cholecystektomie.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE DIAGNOSE: Multiple bis wallnußgroße Tumorknoten im rechten Leberlappen mit landkartenförmig begrenzten Nekrosen. Multiple Geschwulstthromben in der Pfortader und den Lebervenenästen mit deutlicher Einengung der Gefäßlichtung. Metastasen in den parapankreatischen Lymphknoten. Multiple bis erbsgroße intrapulmonale und subpleurale Metastasen vor allem in der Lunge (rechts). Mehrere bis gut kirschgroße nekrotische Metastasen im Cavum Douglassi. Mittelgradige Ösophagusvarizen. Innere Hämorrhoiden. Fibroadenie und Schwellung der Milz. Ausgeprägter allgemeiner Ikterus. Hämorrhagischer Ascites von 200 ccm. Biliäre Nephrose. Schlaffe Dilatation beider Herzventrikel. Coronarsklerose. Mäßige Atherosklerose der Aorta. Lungenödem. Lungenembolien. Kirschgroßes intramurales Uterusmyom.

HISTOLOGIE: Umbau der Parenchymstruktur in kleinere und größere Pseudolobuli, die durch breite Bindegewebszüge und einzelne größere Narbenbezirke von einander getrennt sind. In den Bindegewebszügen und in den Narbenbezirken Gallengangswucherungen und rundzellige Infiltrate. In den Pseudolobuli eine stärkere Dissoziation der Leberzellbälkchen, umschriebene Leberzellnekrosen, eine stärkere teils diffuse, teils herdförmige Dissoziation der fein- bis großtropfigen verfetteten Leberzellen. Stellenweise eine gallige Pigmentierung des Zytoplasmas der Leberzellen und einzelne Gallethromben in den Gallekapillaren. Zahlreiche doppelkernige Leberzellen. Glykogenese einzelner Leberzellker-

ne und zahlreiche große und kleine Knoten aus leberzell-ähnlichen Zellverbänden mit starker Zell- und Kernpolymorphie. Im Bereich dieser Knoten ausgedehnte Nekrosen und Blutungen. Auch in zahlreichen Gefäßen Tumorzellanreicherungen.

DIAGNOSE: Kleinknotige Lebercirrhose mit Leberzellverfettung und umschriebene Leberzellnekrosen. Hepatozelluläres Leberzellcarcinom mit ausgedehnten Tumornekrosen. Geschwulstthrombosen.

TODESURSACHE: Herz- und Kreislaufversagen. Recidivierende Lungenembolien.

LENERGEWICHT: 2700g. KÖRPERGEWICHT: 69 kg. MILZ: 450g.

FALL 17: 56 Jahre, männlich, Schauspieler.

(Nur Sektionsgut, Krankengeschichte nicht vorhanden.)

KLINISCHE DIAGNOSE: Dekompensierte Lebercirrhose mit maximalem Ascites. Lebercoma. Kreislaufkollaps.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE DIAGNOSE: Primäres Lebersellcarcinom bei kleinknotiger Lebercirrhose. Ausgedehnte Infiltrierung des Leberparenchyms durch Tumorgewebe. Tumoreinbrüche in den rechten Pfortaderast und kleinere Äste mit Bildung von Geschwulstthrombosen. Ausgedehnte Infiltration des Ligamentum hepatoduodenale. Ausgedehnte epigastrische Lymphknotenmetastasen. Apfelgroße Pankreasmetastase mit ausgedehnten Blutungen und nekrotischen Zerfall im Centrum. Multiple kleinste Carcinometastasen in den Pulmonalarterienästen. 10 Liter hämorrhagischer Ascites. Ösophagusvarizen. Stauungsmilz. Stauungsnieren, ikterische Nephrose, Allgemeiner Ikterus. Lungenemphysem, mäßiges Ödem. Struma Colloides nodosa mit regressiven Veränderungen. Säbelscheidentrachea.

HISTOLOGIE: Es besteht ein hochgradiger Umbau des Leberparenchyms, wodurch meist sehr breite kollagenfaserreiche Bindegewebszüge, in denen in großer Zahl sogenannte Gallengangssprossen und lymphoide Zellen zu finden sind, unregelmäßig gestaltete, meist sehr kleine Pseudoascini abgeteilt sind. Die Leberzellen in ihnen sind von unregelmäßiger Größe, Form und Anordnung. Sie enthalten gelegentlich ein braunes Pigment im Cytoplasma. Die Gallenkapillaren in den Pseudoacini sind vielfach erweitert und mit Galle angefüllt. Neben den kleinen Pseudoacini findet man oft recht große Nester eines Tumors, der aus unregelmäßig großen, polyetrischen Zellen mit polymorphen, sehr dunklen Zellkernen aufgebaut ist. Durch feine Bindegewebszüge besteht eine läppchenartige Anordnung des Tumorgewebes. Zwischen den Zellen vielfach Gallepigment. An vielen Stellen ist der-

artiges Tumorgewebe in erweiterten Blutgefäßen nachweisbar. In größeren Tumorknoten ausgedehnte zentrale Nekrosen.

DIAGNOSE: Fortgeschrittene kleinknotige Lebercirrhose. Primäres hochdifferenziertes Leberzellcarcinom.

TODESURSACHE: Herz- und Kreislaufversagen im Coma Hepaticum.

LEBERGEWICHT: 1800g. KÖRPERGEWICHT: 83 kg. MILZ: 490g.

FALL 18: 58 Jahre, männlich, Angestellter.

(Nur Sektionsgut, Krankengeschichte nicht vorhanden.)

KLINISCHE DIAGNOSE: Postnekrotische dekompenzierte Lebercirrhose mit schwerer portaler Hypertension, primäres Leberzellcarcinom bei Cirrhose.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE DIAGNOSE: Mannsfaustgroßer, im Zentrum nekrotisch zerfallener Tumor im rechten Leberlappen mit Einbruch in die Äste der Vena portae. Mittel- bis grobknotige Lebercirrhose. Hochgradige Stauung der Magenvenen und der Ösophagusvenen in der distalen Hälfte. Multiple Schleimhauterosionen des Magens. Intestinale Blutungen. 750 ccm serös-hämorrhagischer Ascites. Lungenemphysem, Lungenödem. Struma Colloides nodosa. Chronische vernarbte Kryptentonsillitis.

HISTOLOGIE: Umbau der Parenchymstruktur in kleinere und größere Pseudolobuli, die durch Bindegewebszüge und stellenweise auch durch ausgedehnte Narbenbezirke voneinander getrennt sind. In den Bindegewebszügen und den Narbenbezirken Gallengangswucherungen und Gallethromben in Gallekapillaren. Geringe herdförmige fein- bis mitteltropfige Leberzellverfettung. In den Kapillaren stellenweise vermehrt Leukozyten. Der Knoten im rechten Leberlappen besteht aus nekrotischem, ikterisch verfärbtem Leberparenchym. Tumorgewebe in den vorliegenden Schnitten nicht nachweisbar.

DIAGNOSE: Lebercirrhose. Mäßige Cholestase. Ausgedehnte Leberzellnekrosen.

TODESURSACHE: Schleimhauterosionen des Magens mit massiven Blutungen in den Gastro-Intestinaltrakt.

LEBERGEWICHT: 1680g. KÖRPERGEWICHT: 60kg. MILZ: 410g.

FALL 19: 62 Jahre, männlich, Serviermeister.

(Nur Sektionsgut, Krankengeschichte nicht vorhanden.)

KLINISCHE DIAGNOSE: Primäres Leberzellcarcinom, Lebercirrhose.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE DIAGNOSE: Ca. kindskopfgroßes, die Leber diffus durchsetzendes, teilweise nekrotisches primäres Leberzellcarcinom bei Lebercirrhose. Bis erbsengroße Metastase im Hiluslymphknoten der linken Lunge. Intra- und extrahepatische Pfortaderthrombose. 1500 ccm klarer Ascites in der Bauchhöhle. Allgemeiner schwerer Ikterus. Biliäre Nephrose und Stauung der Nieren. Stauung der Milz. Lungenemphysem. Schlappe Dilatation des rechten Herzens. Coronarsklerose. Älteres Hämatom des Douglas. Zustand nach Cholecystektomie vor langer Zeit.

HISTOLOGIE: Im Schnitt getroffen ist fast ausschließlich Tumorgewebe, das teils in großen Knoten, teils zapfenförmig wächst und dessen Zellen stellenweise bälkchenartige Strukturen erkennen lassen, die den Leberzellbälkchen außerordentlich nahekommen. Es besteht eine deutliche Kern- und Zellpolymorphie. Der Tumor zeigt ausgedehnte Nekrosen. Zwischen den Tumorgebietten breite Narbenbezirke aus kollagenem, teils hyalisiertem Bindegewebe, die stärker mit Entzündungszellen durchsetzt sind.

DIAGNOSE: Primäres Leberzellcarcinom auf dem Boden einer Lebercirrhose; Lebercirrhose mit ausgedehnten Leberzellnekrosen.

TODESURSACHE: Herz- und Kreislaufversagen bei Pfortaderthrombose.

LEBERGEWICHT: 3950g. KÖRPERGEWICHT: 50 kg. MILZ: 350g.

Die Häufigkeit der Lebercirrhose, des primären Leberzellcarcinoms und des Gallenblasen- und Gallengangs-carcinoms im Sektionsgut des MÜNCHNER PATHOLOGISCHEN INSTITUTES VON 1961 BIS 1970.

Jahr	Sek- tionen	Krebs- zahl	Leber- zell- carci- nome	Leber- cirr- hosen	Gallenbla- sen- und Gallengangs- carcinome
1961	1 033	269	6	105	9
1962	989	274	6	78	13
1963	1 005	226	6	73	6
1964	1 064	290	5	66	9
1965	1 057	295	5	65	8
1966	1 191	299	3	50	6
1967	1 078	276	9	59	7
1968	1 048	289	7	52	5
1969	1 090	266	9	51	3
1970	951	219	3	53	6

Total	10 552	2 703	59	648	72
-------	--------	-------	----	-----	----

Die absolute Häufigkeit des primären Leberzellcarcinoms unter allen Sektionen betrug also 0,56 % und die relative, d.h., die Häufigkeit der Leberzellcarcinome unter allen Carcinomen, war 2,18 %.

Daraus entnehmen wir, daß unter 10 552 Obduktionen 648, also 6,14 % eine Lebercirrhose zeigen. Auf 648 Lebercirrhosen kommen 59 primäre Leberzellcarcinome.

Im Sektionsgut des Pathologischen Institutes war das männliche Geschlecht mit 78 % gegenüber 22 % des weiblichen wesentlich häufiger vertreten.

Die Lebergewichte lagen in 47 Fällen vor. Dabei waren 8 Leber weniger als normal (normal 1500 g).

Die Gewichte betrugen:

830 g; 920 g; 1000 g; 1150 g; 1180 g; 1200g;1220g;1350g.

Vier Fälle lagen etwa im Normbereich:

1500 g; 1550 g; 1560 g; 1600 g.

35 Fälle lagen über dem Normbereich:

1620 g; 1640 g; 1650 g; 1620 g; 1680 g; 1690 g; 1710 g;
1720 g; 1760 g; 1780 g; 1800 g; 1830 g; 1840 g; 1900 g;
1980 g; 2100 g; 2110 g; 2120 g; 2120 g; 2170 g; 2320 g;
2480 g; 2750 g; 2850 g; 2950 g; 3000 g; 3460 g; 3480 g;
3950 g; 4000 g; 4000 g; 4250 g; 6450 g; 6700 g.

In 12 Fällen lagen die Lebergewichte nicht vor.

Das durchschnittliche Lebergewicht betrug 2194 g.

Im Krankengut der I. Medizinischen Klinik betrug das durchschnittliche Lebergewicht 1917 g und lag damit um 277 g unter dem errechneten durchschnittlichen Lebergewicht des Pathologischen Institutes.

Im Sektionsgut des Münchner Pathologischen Institutes sind von 59 Fällen von primären Leberzellcarcinom 46 (78 %) von Cirrhose begleitet, demzufolge verlaufen davon 13 Fälle (22 %) ohne Cirrhose.

Das primäre Leberzellcarcinom befiel in 25 Fällen (42,4 %) den rechten Leberlappen, in 7 Fällen (11,9%) den linken Leberlappen und in 18 Fällen (30,5 %) beide Leberlappen; in 9 Fällen (15,2 %) sind keine weiteren Angaben im Sektionsgut vorhanden.

Von den 59 Fällen des primären Leberzellcarcinoms waren 44 hepatozelluläre Leberzellcarcinome (74,6 %); 11 cholangiozelluläre Leberzellcarcinome (18,6 %); 3 Fälle (5,1 %) stellen eine entdifferenzierte Misch-

form dar; 1 Fall (1,7 %) trat als malignes Teratom auf.

Im Sektionsgut des Pathologischen Institutes fanden sich bei 59 Fällen 54 Fälle mit intrahepatischen Metastasen, wovon 43 auch extrahepatisch metastasierten. Die übrigen 5 Fälle weisen keinerlei Metastasierung auf.

Die extrahepatischen Metastasen wurden gefunden in:

<u>Nr.</u>	<u>Lokalisation</u>	<u>Zahl</u>	<u>in %</u>
1.	große Pfortaderäste	26	21,4
2.	Lunge	24	19,8
3.	lokale Lymphknoten	23	19,0
4.	Knochen	9	7,4
5.	Milz	5	4,1
6.	Peritoneum	4	3,5
7.	Nebennierenrinde	4	3,5
8.	extrahepatische Gallengänge	4	3,5
9.	Niere	3	2,5
10.	Gallenblase	3	2,5
11.	Lig. hepatoduodenale	3	2,5
12.	Pankreas	3	2,5
13.	Vena cava inferior	3	2,5
14.	Magen	2	1,7
15.	Schilddrüse	2	1,7
16.	Zentralnervensystem	1	0,8
17.	Zwerchfall	1	0,8
18.	Cavum Douglasi	1	0,8

Die Lokalisation des Leberzellcarcinoms im Sektionsgut:

Von den 59 Fällen traten 37 Fälle in einer Lokalisationsform auf (lokal, diffus oder als multiple Knoten; 18 Fälle stellen Mischformen dar. Daraus ergibt sich: Multiple Knoten 32 x; lokale Knoten 28 x; diffuse Knoten 13 x. Bei 4 Fällen ist die Form des Auftretens unbekannt.

Bezüglich der Altersverteilung kamen wir bei den Fällen des primären Leberzellcarcinoms im Pathologischen Institut der Universität München zu folgendem Ergebnis: (Gesamtzahl der Fälle 59)

bis 19 Jahre kein Fall

1 Fall	von 20 bis 29 Jahren	= 1,7 %
5 Fälle	" 30 " 39 "	= 8,5 %
4 Fälle	" 40 " 49 "	= 6,8 %
18 Fälle	" 50 " 59 "	= 30,5 %
23 Fälle	" 60 " 69 "	= 39,0 %
7 Fälle	" 70 " 79 "	= 11,8 %
1 Fall	" 80 " 89 "	= 1,7 %

Am häufigsten waren demnach mit 39,0 % das 7. Lebensjahrzehnt, mit 30,5 % am zweithäufigsten das 6. und mit 11,8 % an dritter Stelle das 8. Lebensjahrzehnt betroffen. Am wenigsten betroffen sind mit 1,7 % das 3. und 9. Lebensjahrzehnt.

Im Archiv der I. Medizinischen Klinik fanden wir unter der Karteinummer 672 die Zahl aller Cirrhosefälle von 1961 - 1970 mit 1446 angegeben. Bei der Durchsicht der Krankengeschichten stellten wir fest, daß nur in 380 Fällen eine Lebercirrhose vorlag, in 884 Fällen handelte es sich nicht um Cirrhosen, sondern um verschiedene Arten von Leberparenchymschaden und Hepatitiden. 182 Krankengeschichten waren nicht vorhanden. An Hand der vorhandenen Krankengeschichten errechneten wir den prozentualen Anteil der Cirrhosefälle mit etwa 30 %. Um die fehlenden 182 Krankengeschichten miteinzubeziehen, nehmen wir davon den prozentualen Anteil der Cirrhosen ebenfalls mit etwa 30 % an; das entspricht 54 Fällen. Damit steigt die Zahl der Cirrhosefälle von 380 auf 434 Fälle.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick:

<u>Jahr-</u> <u>gang</u>	<u>mit</u> <u>Cirrhose</u>	<u>ohne</u> <u>Cirrhose</u>	<u>fehlende</u> <u>Krankenge-</u> <u>sichten</u>	<u>Gesamt-</u> <u>zahl</u>
1961	45	76	39	160
1962	34	72	15	121
1963	39	61	17	117
1964	30	63	23	116
1965	26	71	17	114
1966	42	120	9	171
1967	39	104	10	153
1968	50	124	14	188
1969	43	116	20	179
1970	32	77	18	127
<u>Summe</u>	<u>380</u>	<u>884</u>	<u>182</u>	<u>1446</u>

Im Krankengut der I. Medizinischen Klinik fanden wir von 1961 bis 1970 13 Fälle von primärem Leberzellcarcinom angegeben. Nach gründlicher Bearbeitung des Sektionsgutes des Pathologischen Institutes stellten wir fest, daß nicht nur 13, sondern 26 Fälle von primärem Leberzellcarcinom innerhalb von 10 Jahren in der I. Medizinischen Klinik aufgetreten waren.

Auf 434 Cirrhosen kamen 26 primäre Leberzellcarcinome, also traten bei etwa 6 % aller Cirrhosen primäre Leberzellcarcinome auf.

Die 26 primären Leberzellcarcinome waren in 21 Fällen (80,8 %) von einer Lebercirrhose begleitet. 5 Fälle (19,2 %) wiesen keine Lebercirrhose auf.

Bezüglich der Altersverteilung des primären Leberzellcarcinoms und der Geschlechtsverteilung der von Cirrhose befallenen Patienten kamen wir in der I. Medizinischen Klinik der Universität München zu folgendem Ergebnis:

Altersverteilung

bis 19 Jahre kein Fall

1 Fall	von 20 bis 29 Jahren	=	3,8 %
2 Fälle	" 30 " 39 "	=	7,7 %
1 Fall	" 40 " 49 "	=	3,8 %
10 Fälle	" 50 " 59 "	=	38,5 %
8 Fälle	" 60 " 69 "	=	30,8 %
4 Fälle	" 70 " 79 "	=	15,4 %
0 Fälle	" 80 Jahren und darüber.		

Am häufigsten waren demnach mit 38,5 % das 6. und am zweithäufigsten mit 30,8 % das 7., mit 15,4 % an dritter Stelle das 8. Lebensjahrzehnt betroffen.

Geschlechtsverteilung der Cirrhosen

<u>mit Cirrhose</u>		<u>ohne Cirrhose</u>		<u>insgesamt</u>		<u>Lebens-</u> <u>jahrzehnt</u>
<u>Männer</u>	<u>Frauen</u>	<u>Männer</u>	<u>Frauen</u>	<u>Männer</u>	<u>Frauen</u>	
0	0	0	0	0	0	1. u. 2.
1	0	0	0	1	0	3.
2	0	0	0	2	0	4.
0	1	0	0	0	1	5.
6	1	1	2	7	3	6.
6	0	1	1	7	1	7.
3	1	0	0	3	1	8.
0	0	0	0	0	0	9.u.darüb.
18	3	2	3	20	6	

Das männliche Geschlecht war mit 20 Fällen (77 %) gegenüber dem weiblichen Geschlecht mit 6 Fällen (23 %) weitaus häufiger befallen.

Die Lebercarcinome fanden sich bei folgenden Cirrhose-
formen:

postnekrotische Cirrhose	8 Fälle	30,8 %
biliäre Cirrhose	3 Fälle	11,5 %
athropische Cirrhose	3 Fälle	11,5 %
Fettcirrhose	2 Fälle	7,7 %
beginnende Cirrhose	3 Fälle	11,5 %
keine Cirrhose	5 Fälle	19,3 %
nicht angegeben	2 Fälle	7,7 %

Diagnosestellung

I. Intravitale Diagnosestellung in 16 Fällen (61,6 %) durch:

1. Laparaskopie	5 Fälle	19,2 %	
2. Leberblindpunkt	3 Fälle	11,6 %	
3. Laparotomie	2 Fälle	7,7 %	
4. Operation	2 Fälle	7,7 %	
5. Labor	1 Fall	3,8 %	(Verdacht; genaue Angaben fehlen.)

Durch Szintigraphie und Röntgen-Thoraxaufnahme keine Diagnosestellung.

II. Postmortale Diagnosestellung in 10 Fällen (38,4 %)

(In 7 der angegebenen Fälle waren nur die Sektionsprotokolle vorhanden, die Krankengeschichten fehlten. Davon enthielten die Sektionsprotokolle in 3 Fällen eine intravitale Diagnose; 4 Fälle waren postmortal diagnostiziert.)

Todesursache

Herz-Kreislaufversagen	in	10 Fällen
Leberkoma	in	9 Fällen
Blutungen	in	7 Fällen
Paralytischer Ileus	in	2 Fällen
Metastasierung	in	1 Fall
Infektion	in	0 Fall
Unbekannt	in	3 Fällen

(In 6 Fällen führten 2 Ursachen zum Tode.)

Häufigkeit

Gesamtzahl der primären Leberzellcarcinome	26 Fälle
Gesamtzahl der Cirrhotika	434 Fälle
Gesamtzahl der Lebercarcinome mit Cirrhose	21 Fälle (80,8 %)
Gesamtzahl der Lebercarcinome ohne Cirrhose	5 Fälle (19,2 %)

Auf 434 Cirrrosen kamen 26 Lebercarcinome, also traten bei etwa 6 % aller Cirrrosen Carcinome auf.

Das männliche Geschlecht war mit 20 Fällen (77 %) gegenüber dem weiblichen Geschlecht mit 6 Fällen (23 %) weitaus häufiger befallen.

Lokalisation und Ausdehnung der Metastasen

Befall der Leber

<u>Nr.</u>	<u>Lokalisation</u>	<u>Zahl</u>	<u>in %</u>
1.	rechter Leberlappen	8	44,5
2.	linker Leberlappen	2	11,1
3.	beide Leberlappen	7	39,8
4.	<u>Leberhilus</u>	<u>1</u>	<u>5,6</u>

In 8 Fällen waren keine weiteren Angaben im Krankengut vorhanden.

Die extrahepatischen Metastasen wurden gefunden in:

<u>Nr.</u>	<u>Lokalisation</u>	<u>Zahl</u>	<u>in %</u>
1.	große Pfortaderäste	10	21,2
2.	Lunge	9	19,2
3.	lokale Lymphknoten	6	12,8
4.	Milz	3	6,4
5.	Vena cava inferior	2	4,3
6.	Pulmonalarterien	2	4,3
7.	Subpleural	2	4,3
8.	Knochen	2	4,3
9.	Peritoneum	1	2,1
10.	Niere	1	2,1
11.	Nebennierenrinde	1	2,1
12.	extrahepatische Gallengänge	1	2,1
13.	Lig. hepatoduodenale	1	2,1
14.	Pankreas	1	2,1
15.	Schilddrüse	1	2,1
16.	Cavum Douglasi	1	2,1
17.	Duodenum	1	2,1
18.	Vena hepaticae	1	2,1
19.	Paraaortal	1	2,1

Metastasierung

1.	Intrahepatische Metastasen	16 Fälle
2.	Extrahepatische Metastasen	15 Fälle
3.	Intra- und extrahepatische Metastasen	11 Fälle
4.	Keine Metastasen	4 Fälle

10 reine Lokalisationsformen: lokal 5; diffus 4;
multiple Knoten 1 Fall.

10 Mischformen: lokal-diffus; lokal-multiple; diffus-multiple.

Insgesamt: lokal 13; diffus 7; multiple Knoten 10.

Begleitkrankheiten

<u>Nr.</u>	<u>Begleitkrankheit</u>	<u>Zahl</u>	<u>in %</u>
1.	Lebercirrhose	18	19,2
2.	Hepatitis	8	8,5
3.	Anämie	6	6,4
4.	Ösophagusvarizen	5	5,3
5.	portale Hypertension	4	4,3
6.	Arteriosklerose	4	4,3
7.	Lungenentzündung	4	4,3
8.	Emphysem	3	3,2
9.	Herzinfarkt	3	3,2
10.	Diabetes	3	3,2
11.	Gelenkrheumatismus	3	3,2
12.	Gastritis	2	2,1
13.	Cholecystitis	2	2,1
14.	Gallensteine	2	2,1
15.	Atemnot	2	2,1
16.	Hämorrhoiden	2	2,1
17.	Niereninsuffizienz	2	2,1
18.	Thrombophlebitis	2	2,1
19.	Vergiftungen	2	2,1
20.	Bronchialcarcinom	1	1,1
21.	Magencarcinom	1	1,1
22.	chron. Lymphadenose	1	1,1
23.	Morbus Hodgkin	1	1,1
24.	Lungentuberkulose	1	1,1
25.	Tabes dorsales	1	1,1
26.	Ischialgien	1	1,1
27.	Malaria	1	1,1
28.	Tonsillarabszeß	1	1,1
29.	Kiefersinusitis	1	1,1
30.	Nierenentzündung	1	1,1
31.	Angina pectoris	1	1,1

<u>Nr.</u>	<u>Begleitkrankheit</u>	<u>Zahl</u>	<u>in %</u>
32.	Cavernosussyndrom	1	1,1
33.	LWS.-Syndrom	1	1,1
34.	Psychosyndrom	1	1,1
35.	Blasensteine	1	1,1
36.	Schädelbruch	1	1,1

Von den Begleitkrankheiten des primären Leberzellcarcinoms steht an erster Stelle die Lebercirrhose mit 18 Fällen (19,2 %); an zweiter Stelle die Hepatitis mit 8 Fällen (8,5 %) und die Anämie mit 6 Fällen (6,4 %) an dritter Stelle.

In 2 Fällen war das primäre Leberzellcarcinom von einem weiteren Primärtumor (Magencarcinom, Bronchialcarcinom) begleitet.

In 19 Fällen stammen die Angaben aus der Anamnese der Krankengeschichten; in 7 Fällen beschränken sich die Angaben auf die klinische Diagnose der Sektionsprotokolle.

Begleitcirrhosen

<u>Nr.</u>	<u>infolge von:</u>	<u>Zahl</u>	<u>%</u>
1.	Alkohol	8	36,4
2.	Stauung	5	22,7
3.	Hämochromatose	2	9,1
4.	biliär	2	9,1
5.	nutritiv	1	4,5
6.	posthepatisch	0	0,0
7.	unbekannt	4	18,2
		22	100

Drei Fälle traten in kombinierter Form auf; in sieben Fällen waren die Krankengeschichten nicht vorhanden.

Einweisungsdiagnose in die Klinik

<u>Fall Nr.</u>	<u>Einweisungsdiagnose</u>
1.	Lebercirrhose, Diabetes mellitus
2.	Lebercirrhose, Verdacht auf metastatischen Gallenblasen-Carcinom
3.	Lebercirrhose mit portaler Hypertension, Lun- genembolie.
4.	Ikterus, Verdacht auf Lebercirrhose, Ösopha- gusvarizenblutungen.
5.	schwerer Leberparenchymschaden, Verdacht auf Tabes dorsalis.
6.	Ikterus.
7.	Leberschaden.
8.	Verdacht auf Hirnmetastasen.
9.	Ascites, Diabetis mellitus, Arteriosklerose.
10.	Ikterus, Lymphadenose, Ulkus.
11.	Lebercirrhose, Lungentuberkulose.
12.	Lebercirrhose mit Ascites, Cholestase.
20.	Ikterus.
21.	Verschlußikterus, Leberschaden, Verdacht auf Cirrhose.
22.	Verdacht auf Carcinometastasen im Bereich von Leber und Galle, Lebercirrhose.
23.	Lebercirrhose, postcavale Anastomose, Ösophagus- varizenblutungen
24.	Lebercirrhose, Verdacht auf Malignom.
25.	Lebercirrhose, Entfernung eines malignen Hepatoma.
26.	chronische Hepatitis.

In den häufigsten Fällen führt eine Lebercirrhose zur Einweisung in die Klinik, gefolgt vom Ikterus und Leberschaden. Nur in einem Fall lautete die Einweisungsdiagnose auf Lebercarcinom; in 3 Fällen auf Verdacht auf Lebercarcinom.

Überlebenszeit von Beginn der Beschwerden und vom Zeitpunkt der Diagnosestellung an:

Fall Nr.	Überlebenszeit von Beginn der Be- schwerden	Überlebenszeit von Beginn der Diagnose
1	19 Jahre	4 Tage
2	15 Jahre	keine
3	8 Jahre	3 Monate
4	6 Monate	keine
5	19 Jahre	keine
6	6 Monate	keine
7	25 Jahre	keine
8	25 Jahre	1 Monat
9	6 Monate	keine
10	3 1/2 Jahre	11 Tage
11	7 Jahre	keine
12	1 1/2 Jahre	10 Wochen
20	5 Monate	24 Tage
21	3 Monate	9 Wochen
22	10 Jahre	2-3 Jahre!
23	6 Jahre	1-2 Jahre!
24	1 Jahr	14 Tage
25	3 Jahre	2-3 Jahre
26	1 1/2 Jahre	9 Monate

Beim primären Leberzellcarcinom beträgt die durchschnittliche Lebenserwartung von Beginn der Beschwerden an 7 Jahre und 8 Monate. (Von den Fällen 13 - 19 fehlen die Krankengeschichten.)

Von Beginn der Diagnosestellung an beträgt die durchschnittliche Lebenserwartung 2 Monate und 4 Tage. In 7 Fällen hatten die Patienten vom Zeitpunkt der Diagnose

an keine Lebenserwartung mehr; in 3 Fällen fehlten die genauen Angaben (von Nachbarn). Diese 10 Fälle wurden beim Errechnen der durchschnittlichen Lebenserwartung nicht berücksichtigt.

Lebenserwartung von Beginn der Beschwerden bis zur Aufnahme in die Klinik

<u>Fall Nr.</u>	<u>kurze Lebens- erwartung</u>	<u>mittlere Le- benserwartung</u>	<u>lange Lebens- erwartung</u>
1	-	-	18 Jahre u. 9 Mon.
2	-	-	14 Jahre u. 6 Mon.
3	-	7 Jahre u. 3 Monate	-
4	6 Monate	-	-
5	-	-	18 Jahre
6	4 Monate	-	-
7	-	-	21 Jahre
8	-	-	24 Jahre u. 9 Mon.
9	5 Monate	-	-
10	6 -	-	-
11	2 Jahre u. 6 Monate	-	-
12	1 Jahr u. 4 Monate	-	-
20	3 Monate	-	-
21	1 Jahr u. 6 Monate	-	-
22	-	9 Jahre	-
23	-	5 Jahre u. 8 Monate	-
24	1 Jahr	-	-
25	3 Jahre	-	-
26	1 Jahr u. 4 Monate	-	-
19	11 Fälle (57,9%)	3 Fälle (15,8%)	5 Fälle (26,3%)

(Kurze Lebenserwartung: bis 3 Jahre;
mittlere Lebenserwartung: von 3- 10 Jahren;
lange Lebenserwartung: von 10 Jahren an.)

Carcinomfälle in der Verwandtschaft

<u>Fall Nr.</u>	<u>Carcinomart</u>	<u>Verwandtschaft</u>
2	Lungenkrebs	Vater
10	Blasenkrebs	Vater
13	Lungenkrebs	Vater
21	Ösophagus Ca.	Vater
26	Copuscarcinom	Mutter

In 11 Fällen sind keine Krebsfälle in der Verwandtschaft bekannt.

In 4 Fällen ist die Familienanamnese nicht bekannt.

In 7 Fällen fehlten die Krankengeschichten.

D I S K U S S I O N

Während der letzten Jahre wurde aus aller Welt über eine beängstigende Häufigkeitszunahme des primären Leberzellkarzinoms berichtet. Bisher war das primäre Leberzellkarzinom als eine seltene Krankheit angesehen worden. Es war in der westlichen Welt, vor allem in Europa, in Nord- und Südamerika mit nur 1 - 2% am Sektionsgut beteiligt. Hingegen war diese Geschwulst in einigen Gegenden seit jeher ein Krankheitsproblem erster Ordnung. So wurde es in manchen afrikanischen Ländern in 60 - 70%, in Java in über 45%, in China in 33% und auf den Philippinen in einer Häufigkeit von 23,2% des Sektionsgutes gesehen. Häufigkeit und Spielarten des Karzinoms wechseln von Land zu Land und von Erdteil zu Erdteil. In manchen Ländern - so vor allem auch in Europa und in den USA - findet sich eine obligate Vergesellschaftung des primären Leberzellkarzinoms mit einer Zirrhose, während anderenorts dieser Tumor unabhängig von dem Zirrhoseleiden als abgekapseltes Hepatom isoliert auftritt. Die Frage, ob das primäre Leberzellkarzinom durch dieselbe Noxe verursacht wird wie die Leberzirrhose, ob also Zirrhosegenese und Karzinogenese einen Kausalzusammenhang durch gleiche Ätio-Pathogenese haben, oder ob es sich um zwei grundsätzlich verschiedene cytotoxische Effekte am Leberparenchym, also um zwei prinzipiell andersartige, voneinander unabhängige Prozesse handelt, konnte bisher noch nicht endgültig geklärt werden. Für Europa und auch den engeren Raum der Bundesrepublik gilt zunächst die Tatsache, daß sich die Häufigkeit des primären Leberzellkarzinoms während der letzten Jahre fast verdoppelt hat und daß hier zu Lande das primäre Leberzellkarzinom in der überwiegenden Zahl mit einem Zirrhoseleiden kombiniert ist. Insgesamt hat es den Anschein, als ob durch die längeren Lebenserwartun-

gen des Zirrhosekranken, die durch eine frühere Erkennung und damit frühzeitigere Therapie des Leidens und vor allem durch die Beherrschung der früher oft tödlichen Komplikationen möglich geworden ist, auch das primäre Leberzellkarzinom häufiger auftritt und damit ganz allgemein zu einem wesentlich prognosebestimmenden, limitierenden Faktor des Zirrhoseleidens wird.

Die Diagnose des primären Leberzellkarzinoms war bis vor kurzem fast ausschließlich im Sektionssaale erfolgt. Die lange Zeit herrschende resignierende Auffassung, wonach das primäre Leberzellkarzinom bereits inkurabel sei, wenn es sich mit subjektiven Krankheitssymptomen und klinischen Zeichen manifestiert, ist auch heute noch nicht überholt, besonders da die Krankheitszeichen der begleitenden Zirrhose den wahren Charakter des inzwischen "aufgepfropften" bösartigen Tumorleidens verschleiern können. Wenn es auch heute möglich geworden ist, durch eine bessere Diagnostik die Erkrankung in einem früheren Stadium als noch vor wenigen Jahrzehnten zu erfassen, so ist damit zwar die Diagnose dieses primären Leberzellkarzinoms aus dem Sektionssaal in die Klinik vorverlegt, insgesamt erfolgt jedoch auch heute noch die Erstdiagnose zu spät, um das Leiden einer kurativen Therapie zuführen zu können. Eine frühe Diagnose ist aber die Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie. Da grundsätzlich jede Diagnostik so gut oder so schlecht ist wie die Fakten, die der Diagnose zugrundegelegt werden, ist es unerlässlich, eine Vielzahl von Einzelbefunden und Fakten im Rahmen einer umfassenden Konstellationsdiagnostik zusammenzutragen und im Verein mit der anamnestischen und klinischen Symptomatologie sowie unter Verwendung der modernen endoskopischen Möglichkeiten (Laparoskopie) und der Röntgenologie, Angiographie, Szintigraphie, Ultraschalldiagnostik und Thermographie zu ergänzen.

In vorliegender Studie sollte die Häufigkeit des primären Leberzellkarzinoms im Sektionsgut des Pathologischen Instituts der Universität München und am Krankengut der I. Medizinischen Klinik der Universität München über einen 10-Jahresverlauf von 1961 - 1970 untersucht und an Hand der Krankengeschichten und der Sektionsprotokolle die Alters- und Geschlechtsverteilung, die jeweilige pathologisch-anatomische Klassifizierung, Lebergröße und Gewicht, Begleitkrankheiten, vor allem aber die prozentuelle Häufigkeit einer gleichzeitig bestehenden Leberzirrhose, die Häufigkeit lokaler und leberferner Metastasierung, die bevorzugten Metastasierungsorte, das anamnestische und klinische Bild, die laborchemischen Parameter, die Dauer von der ersten subjektiven Symptomatologie bis zur Diagnosestellung, die häufigsten Tarnbilder bzw. Fehldiagnosen, die jeweiligen diagnostisch wegleitenden Zeichen und Befunde sowie die Prognose und die Todesursachen festzulegen. Darüberhinaus sollte der Versuch unternommen werden, eine charakteristische Konstellation anamnestisch-subjektiver Beschwerden, physikalisch-klinischer Befunde und laborchemischer Parameter herauszufinden, die durch Häufigkeit und Konstanz ihres Vorkommens eventuell als diagnostische Entscheidungshilfe brauchbar sein oder zumindest die Bedeutung einer Signalfunktion bezüglich des "Darandenkens" haben könnte.

Unter 10.552 Sektionen der Jahre 1961 - 1970 fanden sich 2.703 Karzinomträger, 648 Leberzirrhotiker, 59 Fälle mit einem primären Leberzellkarzinom und 72 Fälle mit einem Gallenblasen- und Gallengangskarzinom. Die absolute Häufigkeit des primären Leberzellkarzinoms am gesamten Sektionsgut betrug 0,56 %, die Häufigkeit der Leberzirrhose 6,14%, die Häufigkeit der Leberzellkarzinome unter allen Karzinomen 2,18%. Das durchschnittliche Leberge-

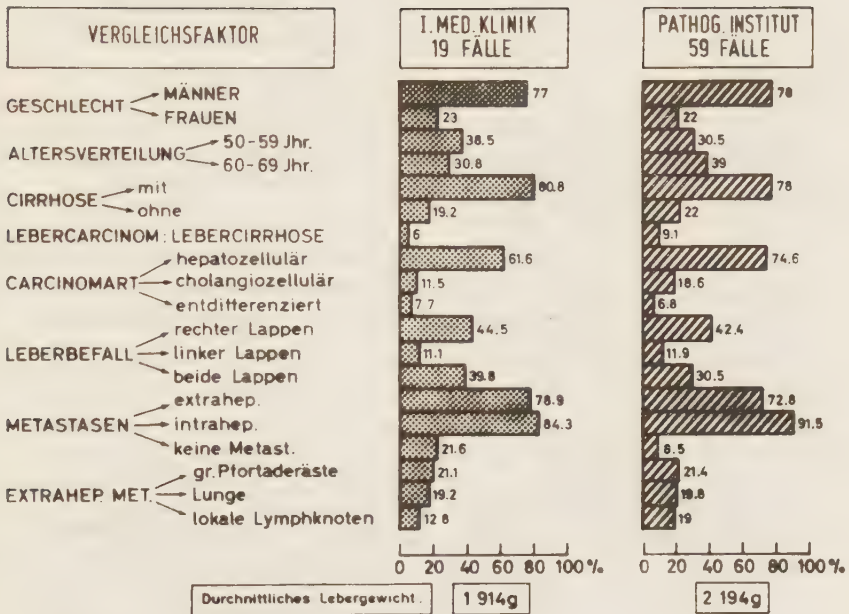
wicht bei den Leberkarzinomträgern des Sektionsgutes des Pathologisch-Anatomischen Institutes betrug 2.194g. Bei 8 Fällen lag das Lebergewicht unter der Norm, im niedrigsten Fall um 830g. Die überwiegende Mehrzahl (35 Fälle) hatte ein Lebergewicht über der Norm; im Extremfall betrug es 6.700g. Im seziierten Krankengut der I. Medizinischen Klinik der Universität München betrug das durchschnittliche Lebergewicht bei den Trägern eines primären Leberzellkarzinoms 1.917g und lag damit ebenfalls weit über dem Normalgewicht der Leber. In 18% aller Sektionsfälle von primären Leberzellkarzinom bestand gleichzeitig eine Leberzirrhose, in 22 % eines solchen primären Leberzellkarzinoms fand sich keine Zusatzzirrhose. Bezüglich der Lokalisation zum Zeitpunkt der Sektion, also in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, überwiegt der rechte Leberlappen allein mit 42,4%, gefolgt von einer Ausbreitung des Karzinoms in beiden Leberlappen in 30,5 % und einem isolierten Befall des linken Leberlappens in 11,9 %. Feingeweblich dominierte das hepatozelluläre Karzinom mit 74,6 %, gefolgt vom cholangiozellulärem Karzinom mit 18,6 % und einer entdifferenzierten Mischform mit 5,1 %. In einem Fall handelte es sich um ein malignes Teratom. Metastasen des primären Leberzellkarzinoms waren in 88 % der Fälle innerhalb der Leber selbst nachweisbar, in über 2/3 der Fälle bestanden zusätzlich extrahepatische Metastasen, vorwiegend in den regionalen Lymphknoten (19,0%), der Lunge (19,8 %), im Knochen (7,4 %), der Milz (4,1 %), im Peritoneum (3,5 %), in den Nebennierenrinden (3,5 %), seltener in Nieren (2,5 %), Pankreas (2,5 %), Schilddrüse (1,7 %), Gehirn (0,8 %), Zwerchfell (0,8 %) und Cavum Douglasii (0,8 %).

In über 60 % war der Primärtumor unizentrisch, in 35 % an verschiedenen Stellen der Leber, multizentrisch entstanden. Bezüglich der Altersverteilung war das 7. Le-

bensjahrzehnt mit 39,0 % am stärksten vertreten, gefolgt vom 6. Lebensjahrzehnt mit 30,5 % und dem 8. Lebensjahrzehnt mit 11,8 %. Das 3. Lebensjahrzehnt war mit 1,7 % am wenigsten betroffen. Unter 20 Jahren fand sich kein Fall von primärem Leberzellkarzinom.

Im Krankengut der I. Medizinischen Klinik der Universität München kamen in einer Beobachtungszeit von 10 Jahren auf 434 histologisch gesicherte Fälle von Leberzirrhose 26 Fälle von gesichertem primärem Leberzellkarzinom. In 80,8 % bestand zusätzlich zum primären Leberzellkarzinom eine Leberzirrhose; in 19,2 % war das primäre Leberzellkarzinom ohne begleitende Zirrhose aufgetreten. Die Altersverteilung der klinisch beobachteten Patienten mit primärem Leberzellkarzinom entspricht bezüglich der Häufigkeit den Ergebnissen, die aus dem Sektionsgut des Pathologischen Instituts errechnet werden konnten. Das 6. Lebensjahrzehnt ist mit 38,5 % am häufigsten vertreten, gefolgt vom 7. Lebensjahrzehnt mit 30,8 % und vom 8. Jahrzehnt mit 15,4 %. Das 3. Lebensjahrzehnt ist mit 3,8 % das 4. mit 7,7 % beteiligt. In Abb. 1 sind die einzelnen Daten der klinischen Fälle denen des Sektionsgutes des Pathologisch-Anatomischen Institutes gegenübergestellt.

Bezüglich der Geschlechtsverteilung überwiegt im klinischen Krankengut das männliche Geschlecht mit 77 % gegenüber dem weiblichen mit 23 %. Im Sektionskrankengut des Pathologischen Instituts überwiegt ebenfalls das männliche Geschlecht mit 78 % gegenüber dem weiblichen mit 22 %. Bezüglich der Zirrhoseform und des primären Leberzellkarzinoms überwiegt im Krankengut der Klinik die postnekrotische Zirrhose mit 30,8 %, während die alkoholische Fettzirrhose mit 7,7 % die geringste Koinzidenz zeigt. In einer eigenen früheren Untersuchung (Prof. EISENBURG, Habilitationsschrift 1966) war die



Zirrhose nach mehrjähriger Hungerdystrophie mit 11,7 % von einem primären Leberzellkarzinom kompliziert und war damit die häufigste karzinombetroffene Zirrhoseätiologie überhaupt. Diese Beobachtungen decken sich mit den Mitteilungen über die außerordentliche Häufigkeit des primären Leberzellkarzinoms bei den Hungerzirrhosen in bestimmten Gegenden Asiens und Afrikas.

Von den 26 Fällen von primärem Leberzellkarzinom konnte bei 16 (= 61,6 %) die richtige Diagnose noch zu Lebzeiten, in der späten Phase des Karzinomleidens gestellt werden; in 19,2 % durch Laparoskopie und gezielte Leberpunktion, in 11,6 % durch blinde Leberbiopsie, in 15,4 %

durch operative Eröffnung des Leibes. Von den 40 Fällen, die postmortal durch Sektion diagnostiziert wurden, war bei 3 eine klinische Verdachtsdiagnose vorhanden.

Die häufigste Todesursache waren Herzkreislaufversagen, Leberversagen mit Koma und Blutung sowie Schockniere und Niereninsuffizienz.

Von den primären Leberzellkarzinomen des klinischen Krankengutes (26 Fälle) waren 21 (= 80,8 %) mit einer Leberzirrhose vergesellschaftet; bei 5 Fällen von primärem Leberzellkarzinom (19,2 %) lag keine Zirrhose gleichzeitig vor. Diese Zahlen entsprechen denen der vorgenannten Sektionsstudie und den meisten Literaturangaben. Unter den 434 Fällen mit Leberzirrhose, die während der 10-jährigen Beobachtungszeit betreut wurden, konnte bei 21 gleichzeitig ein primäres Leberzellkarzinom diagnostiziert werden; das entspricht einer Häufigkeit von ca. 5 %. Die Geschlechtsverteilung entspricht mit 77 % Männern und 23 % Frauen den Ergebnissen der Sektionsstatistik.

Besüglich Lokalisation und Ausdehnung der Karzinome innerhalb der Leber sind die Ergebnisse der klinischen Studie mit denen der Sektionsstudie identisch: 44,5 % rechter Leberlappen, 39,8 % beide Leberlappen, 11,1 % linker Leberlappen, 5,6 % Leberhilus.

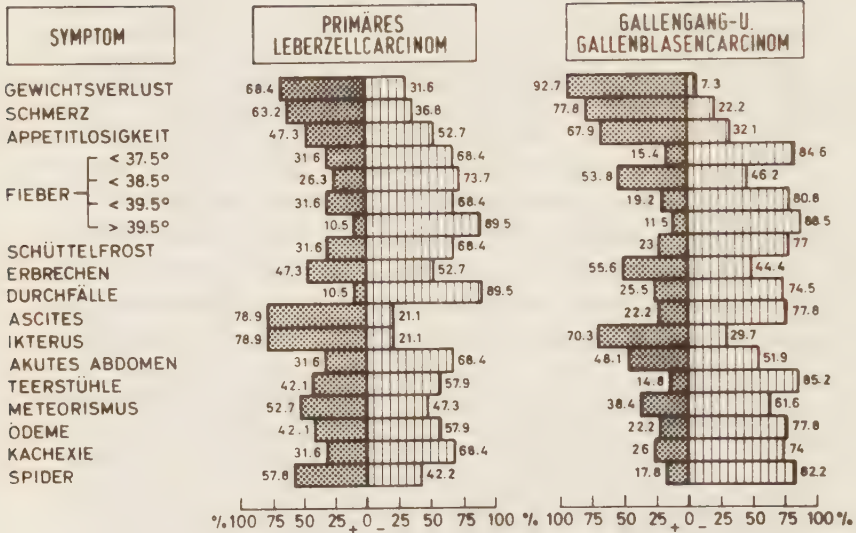
Das bei den Sektionsfällen gefundene bevorzugte "Organmuster" der Metastasierung findet sich bei den klinisch diagnostizierten Fällen wieder. Neben den innerhepatischen Pfortaderisten sind vor allem Lunge und lokale Lymphknoten Hauptabsiedlungsgebiet. Unter den Begleitkrankheiten des primären Leberzellkarzinoms folgt auf die Leberzirrhose an zweiter Stelle die Hepatitis (8,5%).

Auf dem Hintergrund neuerer Untersuchungen zur Bedeutung des Australia Antigens bei chronischer Hepatitis und bei Leberzirrhose wird von einigen Autoren dem infektiösen Agens der Virushepatitis eine kanzerogene Bedeutung hinsichtlich des primären Leberzellkarzinoms beigemessen. Die von einigen anderen Untersuchern angegebenen und im Rahmen einer sog. Syncarcinogenese mit einer ursächlichen Bedeutung belastete Häufigkeit des Diabetes mellitus findet sich in unserem Krankengut nicht vor. Ein manifester Diabetes war lediglich bei 3,2 % der Patienten nachgewiesen. Bei 2 Fällen fand sich unabhängig vom primären Leberzellkarzinom ein weiterer Primärtumor in einem anderen Organ (Magenkarzinom, Bronchialkarzinom).

Vor Einweisung in die Klinik war in keinem einzigen Fall die Diagnose "primäres Leberzellkarzinom" gestellt worden. Der Verdacht wurde lediglich in einem Fall auf dem Einweisungsschein erwähnt. Die häufigsten Einweisungsdiagnosen waren Leberzirrhose, Ikterus, Leberschaden und Verdacht auf Karzinomkachexie. In knapp 20 % der Erkrankten findet sich in der Familie eine Karzinomanamnese.

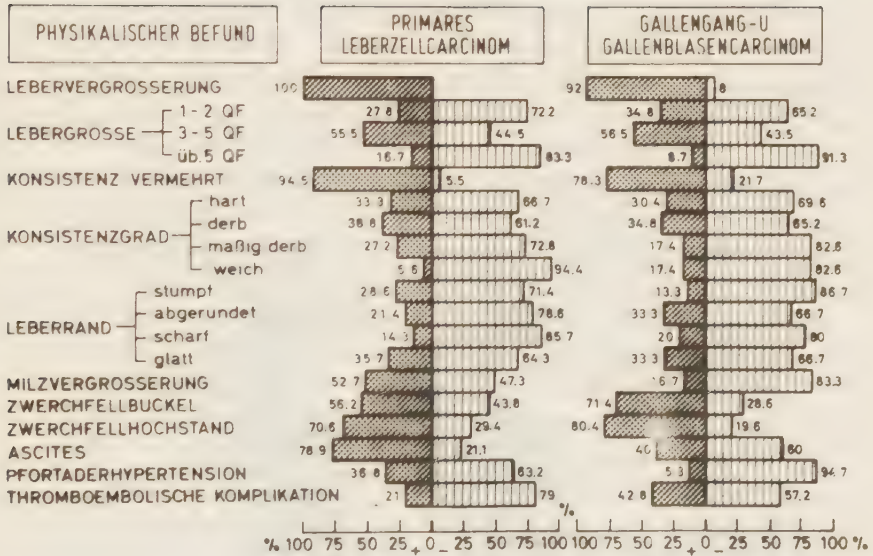
Die durchschnittliche Lebenserwartung von Diagnosestellung ab betrug 2 Monate und 4 Tage. Die Beurteilung der vorausgehenden Dauer der subjektiven Beschwerden wurde durch die Schwierigkeit einer differenzierten Zuordnung bei der meist gleichzeitig bestehenden Leberzirrhose unmöglich.

Von den subjektiven Beschwerden waren Gewichtsverlust, Schmerzen und Druckgefühl in der Lebergegend, Appetitlosigkeit und Blähsucht am konstantesten vorhanden. Eine vergleichende Gegenüberstellung der Häufigkeit einiger Kardinalsymptome und Beschwerden beim primären Leberzellkarzinom und beim Gallenblasen- bzw. Gallengangskarzinom ist in Abb. 2 angeführt.

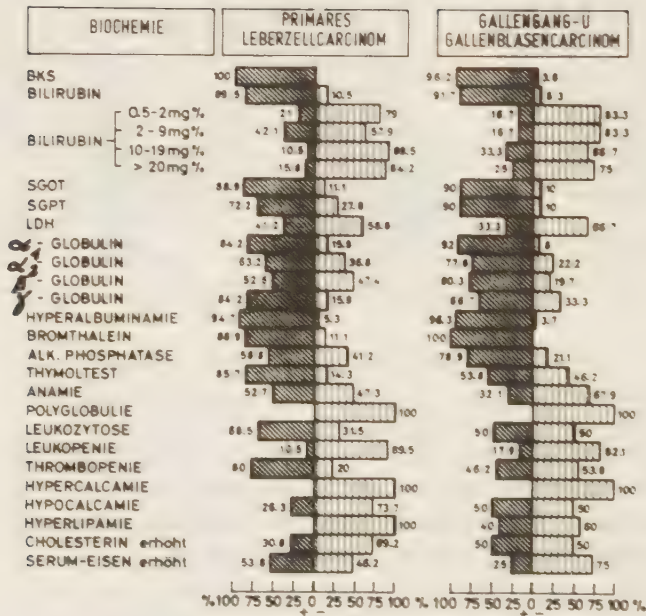


Unter den physikalischen Untersuchungsbefunden war die Lebervergrößerung und die Konsistenzvermehrung der Leber sowie Aszites und Zwerchfellhochstand führend (siehe Abb. 3).

Unter den biochemischen Befunden waren die Senkungsbeschleunigung, die Vermehrung der γ -Globuline, die Albuminverminderung die Bromthaleinretention und die Bilirubinerhöhung sowie die Erhöhung der alkalischen Phosphatase über die bei Zirrhose üblichen Werte hinaus wichtigste Befunde, die durch die Konstanz und vor allem in ihrer Kombination den Verdacht auf das Vorliegen eines primären Leberzellkarzinoms in einer Zirrhoseleber



nahelegen konnten. In Abb. 4 sind die biochemischen Laborparameter beim primären Leberzellkarzinom und zum Vergleich beim Gallengangs- und Gallenblasenkarzinom bezüglich Häufigkeit gegenübergestellt.



Z u s a m m e n f a s s u n g

Die vorliegende Studie ergibt, daß in unserer Gegend die überwiegende Mehrzahl von primärem Leberzellkarzinomen in einer zirrhotisch veränderten Leber entsteht. Meist handelt es sich bei der zugrundeliegenden Zirrhose um eine postnekrotische Form. Es wird vorwiegend das 6. und 7. Lebensjahrzehnt befallen und überwiegend das männliche Geschlecht. Feingeweblich handelt es sich meist um Tumoren epithelialen Ursprungs, meist aus Leberzellen, seltener aus Ductulusepithelien oder einer Kombination beider. Hauptlokalisationsort ist der rechte Leberlappen. In über 60 % entsteht der Tumor unizentrisch, in 35 % multizentrisch. In über 80 % fanden sich zum Zeitpunkt der Sektion bereits Metastasen innerhalb der Leber selbst. Die extrahepatischen Metastasen befallen am häufigsten die regionalen Lymphknoten und die Lunge, jedoch finden sich zuweilen Tumorableger auch in der Milz, im Peritoneum, in der Nebenniere, in den Nieren, im Pankreas, in der Schilddrüse und im Gehirn.

Das Gewicht der Leber liegt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in der Regel weit über dem normalen Gewicht. Die Gewichts- und meist auch Größenzunahme der Leber wird durch das zum Zeitpunkt der Diagnose oder Sektion meist weit fortgeschrittene Karzinomwachstum verursacht. Dies ist Ausdruck für die in der Regel sehr späte Diagnosestellung. Dies findet auch Ausdruck in der sehr schlechten Prognose des primären Leberzellkarzinoms. In unserem klinischen Krankengut war die durchschnittliche Lebenserwartung von Diagnosestellung ab nur 2 Monate und 4 Tage.

Bei den klinisch beobachteten Fällen war die Diagnose in 61,6 % intra vitam gestellt worden, jedoch durchwegs in einem weit fortgeschrittenem Stadium der Krankheit. Die laparoskopische Untersuchung mit gezielter Leberpunktion war die zuverlässigste diagnostische Methode gewesen. In 11,6 % wurde die Diagnose durch blinde Leberpunktion gestellt. Von den 40 % der erstmals bei der Sektion diagnostizierten Fällen des klinischen Krankengutes waren in $\frac{1}{3}$ die Verdachtsdiagnose angegeben worden. Vor Klinikaufnahme war in keinem einzigen Fall die Diagnose richtig gestellt worden. Da zum Zeitpunkt der durchgeführten Studie die Untersuchung auf das α_1 -Fetoprotein noch nicht möglich war, konnten als diagnostische Laborparameter lediglich die damals üblichen, unspezifischen Methoden herangezogen werden. Grundsätzlich ergibt sich aus der Studie, daß kein Symptom, kein physikalischer Befund und kein Laborparameter für sich allein als absolut diagnostisch beweiskräftig angesehen werden kann. Darüberhinaus wird die klinische Symptomatologie und die biochemische Pathologie nicht selten von der zugrundeliegenden Leberzirrhose beherrscht und verdeckt, so daß die Interpretation in Bezug auf ein evtl. gleichzeitig bestehendes Leberzellkarzinom erschwert wird. Dies macht es auch außerordentlich schwer, die ersten tumorverdächtigen subjektiven Beschwerden des Patienten zeitlich zurückzuverfolgen und festzulegen. Trotz dieser diagnostischen Schwierigkeiten ergibt die Auswertung vorliegender Untersuchungen für einige Symptome, Befunde und Laborparameter ein relativ charakteristisches Häufungs- und Kombinationsmuster, so daß aus der Kenntnis einer solchen Befundkonstellation eine Verdachtsdiagnose erwogen und die nächstfolgenden eingreifenderen diagnostischen Maßnahmen zur Anwendung kommen sollten.

Von den subjektiven Symptomen, die über die bei Leberzirrhose üblichen hinausgehen, finden sich am konstantesten ein Gewichtsverlust, Schmerz- und Druckgefühl in der Lebergegend, Appetitlosigkeit, starker Meteorismus und extrem vorgewölbter Leib sowie Temperaturerhöhung, zuweilen sogar verbunden mit Schüttelfrost. Von den physikalischen Befunden sind die starke Vergrößerung und Verhärtung der Leber sowie ein Zwerchfellhochstand mit gelegentlicher Buckelbildung des Zwerchfells sehr häufig und finden sich in dieser Ausprägung und Kombination bei alleiniger Zirrhose wesentlich seltener. Von den biochemischen Befunden sind Senkungserhöhung, Ikterus, Erhöhung der α_1 - und α_2 -Globuline, Erhöhung der alkalischen Phosphatase, dysproportionierte Erhöhung von SGOT und LDH und Leukozytose in einer von bei unkomplizierter Zirrhose abweichenden Häufigkeit und Schwere nachweisbar.

Somit bietet die Zusammenschau aller jener Befunde, die bei gewöhnlichem Ablauf des Zirrhoseleidens, zumindest nicht immer und in Kombination vorhanden sind, eine - wenn auch nicht definitive - so doch wichtige diagnostische Entscheidungshilfe zur Erkennung des primären Leberzellkarzinoms.

Zu den sehr verdächtigen Zeichen gehören somit die typischen Malignomzeichen mit rasch fortschreitender Asthenie, abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Kachexie, Lebervergrößerung und -verhärtung sowie gelegentlich Auftreten von Aszites und als Ausdruck der diffusen Durchsetzung der Leber auch von Ikterus. Darüber hinaus sollte eine plötzliche Veränderung und Verschlechterung des Befindens bei einem Zirrhosekranken mit einer akuten Verschlechterung der Leberfunktionswerte und einem raschen Größerwerden der Leber, gelegentlich verbunden mit einem

Reibegeräusch über der Leber, an eine Komplikation des Zirrhoseleidens im Sinne einer aufgepfropften Karzinomkrankheit denken lassen. Ebenso sind plötzliche heftige abdominelle Schmerzen, die zunächst an eine akute Gallenblasenentzündung, eine akute Pankreatitis oder Cholangitis denken lassen, sehr karzinomverdächtig. In einem Fall war eine akute intra-abdominelle Blutung aus Metastasen mit einem akuten Schocksyndrom erstes und tödliches Karzinomzeichen. Besondere Beachtung findet auch in unserem Krankengut die Häufigkeit von Fieberschüben, nicht selten sogar verbunden mit Schüttelfrost und toxischen Allgemeinsymptomen. Solche Fieberzustände können der Diagnose des primären Leberzellkarzinoms um viele Monate vorausgehen. In 15 - 30 % wird das primäre Leberzellkarzinom anlässlich eines operativen Eingriffes bei Verdacht auf Gallenblasenkrankheit erstentdeckt. In etwa 30 % führen Fernmetastasen in der Lunge, im Knochen, in den Nebennieren oder das Auftreten von Pleuraerguß, Perikarderguß oder Aszites erst sekundär auf den Primärtumor in der Leber. Die Symptome eines paraneoplastischen Syndromes, die von anderen Autoren im Zusammenhang mit einem primären Leberzellkarzinom berichtet wurden, konnten im eigenen Krankengut in keinem Fall beobachtet werden.

12. Literaturverzeichnis

1. BAUER, K.H.: Das Krebsproblem
Springer-Verlag, Berlin 1949
2. BAYLE, CAYOL: Dictionnaire des sciences med.
Cancer.
Paris 1812, zit. in KÖHN, K.
3. BIELSCHOWSKY: Brit. J. exp. Path. 1, 25, 1944.
4. BERMAN, C.: Primary Carcinoma of the Liver.
London, H.K. Lewis & Co. 1951
5. BÜNGELER, W.,
EDER, M.: Das primäre Lebercarcinom.
Dtsch. med. Wsch. 85, 959, 1960.
6. BERGERET, Ch. u.
ROULET, F.: Acta tropica, 4. 210, 1947.
7. CAMERON, G.F. Primary carcinoma of the
Liver. 27, 161-165, 1954.
8. EDMONDSON, H.A.,
STEINER, P.E.: A study of 100 cases among
48.900 necrosies.
Cancer 7. 462, 1954
9. ELIAS, H.: Multicentric carcinogenesis in
the human Liver. Acta hepato-
splenol. 7, 65, 1960
10. FINDHAMMER, R.: Die Häufigkeit des primären und
sekundären Leberkrebses an der
II. Med. Uni.-Klinik zu München
in den Jahren 1926-1935.
Inaug.-Diss. München 1938
11. FISCHER, W.: Zur Kenntnis des primären Le-
berkrebses. Zbl. allg. Path.
89, 203-207, 1952
12. GOLDZIEHER, M.
und BOKAY, Z.: Der primäre Leberkrebs.
Virch. Arch. 203, 75-131, 1901
13. GLÜCK: Ann. d'Anat. Path. 2, 77, 1957

14. GREINACHER, H.: Zur Kenntnis der Leber-Hamartome. Beitr. path. Anat., Jena 111, 1-12, 1951
15. HAMPERL, H.: Die Morphologie der Tumoren. In: BÜCHNER, LETTERER und ROULET's Handbuch der Allgem. Pathologie. Springer Berlin VI/3, 18, 1956
16. HANOT und GILBERT: cit. nach BERMAN, C.
17. HALL, J.: Cancer, 4, 131, 1951
18. HERBUT, P.A.
und TAMAKI, H.T.: Amer. J. clin. Pathol. 16, 640, 1946
19. HÄNSEL, U.: Lebercirrhose, Leberdystrophie und primäres Lebercarcinom im Sektionsgut des Pathologischen Institutes der Uni.- Leipzig. 1951
20. HERXHEIMER, G.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. V. Henke-Lubarsch, Bd. V/1, 797, Springer Berlin, 1930
21. HIGGINSON, J.: The geographical pathology of primary liver cancer. Cancer Res. 23, 1624, 1963
22. HORSTMANN, E.: Entwicklung und Entwicklungsbedingungen des intrahepatischen Gallengangsystems. Arch. Entw. Mech. 139, 363, 1939
23. JUNGHANS, H.: Eine Krebstatistik über 35 Jahre. Zschr. Krebsforsch. Berlin, 29, 623-664, 1929
24. KALK, H.: Cirrhose und Narbenleber. F. Enke, Stuttgart, 1954
25. KALK, H.
WILDHIRT, E.: "Die Krankheiten der Leber" aus Klinik der Gegenwart, Bd. VII, Urban & Schwarzenberg, München 1958
26. KAUFMANN, E.: Spez. Pathologische Anatomie. Berlin: W. de Gruyter & Co. 1931

27. KINOSITA, R.,
YALE: J. Biol. A. path. 59, 1950
28. KÖHN, H.: Der primäre Leberkrebs.
Springer-Verlag Berlin, 1955
29. KÖHN, K.: Z. Krebsforsch. 61, 350, 1956
30. KARDZIEV, B.
und SVEC, S.: Arch. path. (Moskva) 18, H.5,
69, 1956 zit. Ber. Path. 35,
59, 1959
31. LUBARSCH, O.: Einiges zur Sterblichkeits-
und Leichenöffnungsstatistik.
Med. Klin. 20, 299, 1924.
2. cit. nach Herxheimer, G.
32. LUNZENAUER, K.: Über das primäre Lebercarcinom.
Begutachtungen an Hand von
26515 Sektionen aus den Jahren
1920-1954.
33. MEYER, P.G.: Das primäre Leberkarzinom.
Z. Krebsforsch. 60, 115, 1954
34. MARTENS, A.: Zur Statistik der Lebercirrhose
und des Leberkarzinoms.
Inaug.-Diss. Hamburg 1949
35. MILLS, E.S.: Hemochromatosis with special
reference to its frequency and
to its occurrence in women,
Arch. Int. Med. 34, 292, 1924
36. POPPER, H.,
SCHAFFNER, F.: Die Leber-Struktur und Funk-
tion. Georg Thieme Verlag
Stuttgart 1961
37. REIKOWSKI, H.,
MÜTING, D.: Zur Klinik und Biochemie des
primären Leberkarzinoms.
Med. Welt 34, 1739, 1966
38. RIESENFELD, B.: Über 69 im Pathologischen
Institut zu Berlin in der Zeit
von 1864 bis zum 15. Juli 1868
vorgekommenen Fälle von Krebs
der Leber. Inaug. Diss. Berlin
1868

39. ROTH: Z. Krebsforsch. 61, 468, 1957
40. ROULET, C.F.: De la cirrhose et cancer primitif du foie, Rev. med. Suisse rom. 81, 621, 1961
41. SASAKI, T.: Virch. Arch. 295, 175, 1935
42. SHERLOCK, S.: Krankheiten der Leber und der Gallenwege.
3. Auflage, J.E. Lehmanns-Verlag München 1965
43. STEINER, P.E.: Carcinoma of the liver in the United States.
Acta Un. int. Cancer (Louvain) 13, 628, 1957
44. STEWART, M.J.: Ca. of the liver in hemochroma., Brit. Med. J. 1922, 1006.
45. VIRCHOW, R.: Die krankhaften Geschwülste. Berlin: Hirschwald 1863 zit. nach KÖHN.
46. WAGNER, L.: Z. Krebsforsch. Berlin, 59, 1953
47. WALTHER, H.E.: Krebsmetastasen, Basel: Benno Schwabe & Co. 1948
48. WERNER, W.: Eine Carcinom-Sektionsstatistik 1920-1951.
Arch. Geschwulstforsch. 5, 334-351, 1952
49. WILLIS, R.A.: Pathology of Tumors.
O.V. Mosby, St. Lewis 1948
50. WILSON, J.W.: J. Nat. Cancer Int. 14, 56, 1953.

Lebenslauf

Ich, Ali Ibrahim Shehadeh S h a r a y a, wurde am 5. November 1945 in Der-Muhaisen, Bezirk Jerusaleam, Palästina, geboren.

Ab dem 6. Lebensjahr besuchte ich die Grundschule und Mittelschule im Aqabat-Jabr-Camp.

Anschließend besuchte ich das Gymnasium in Jericho, wo ich 1964 das Abitur ablegte.

Anfang 1965 ging ich nach Deutschland; ab November 1965 besuchte ich das Studienkolleg in München.

Im Wintersemester 1966/67 begann ich an der Universität München das Medizinstudium. Im Sommersemester 1969 legte ich das Physikum ab.

Am 24. April 1973 bestand ich das medizinische Staatsexamen vor dem ärztlichen Prüfungsausschuß in München.

